

---

## **Bases genéticas de la vulnerabilidad a la depresión**

### ***Genetic foundations of vulnerability to depression***

---

**L. Fañanás**

---

#### **RESUMEN**

La depresión es, sin duda, un complejo fenotipo, probablemente heterogéneo en su biología y en su etiología. Los estudios genéticos han contribuido a esclarecer algunos aspectos de esa heterogeneidad, pero todavía nos encontramos lejos de poder establecer las bases moleculares de la misma, aunque cierto grado de variabilidad genética en genes del sistema serotoninérgico parecen contribuir al riesgo para la enfermedad y para ciertos aspectos clínicos de la misma. El riesgo para la depresión aumenta en relación al número de genes compartidos con una persona afectada, especialmente en formas graves de depresión. Sin embargo los estudios familiares han demostrado también que esta vulnerabilidad incluye, en menor medida, un riesgo para trastorno bipolar y esquizofrenia. Estos datos hacen reflexionar sobre el significado del riesgo genético detectado en las familias y su especificidad. Quizá los estudios genéticos tengan que abandonar la definición categorial de los fenotipos y empezar a utilizar las dimensiones de la psicopatología para delimitar los verdaderos subgrupos biológicos y genéticos existentes en las psicosis funcionales.

**Palabras clave:** Depresión. Genotipo. Fenotipo. Vulnerabilidad.

#### **ABSTRACT**

Depression is a complex phenotype probably heterogeneous in its biology and in its aetiology. Genetic studies have contributed to clarifying some aspects of that heterogeneity, but we are still far from being able to establish its molecular foundations, although a certain degree of genetic variability in genes of the serotonergic system appear to contribute to the risk of the disease and to certain of its clinical aspects. The risk of a major depressive episode increases in relation to the number of genes shared with an affected person but, in genetic terms and given the differential risks found, there is also a certain overlap with bipolar disorder and schizophrenia. These data lead to reflection on the meaning of genetic risk detected in families and its specificity. Perhaps genetic studies will have to leave the categorial definition of phenotypes and begin to use the dimensions of psychopathology for delimiting the biological and genetic subgroups present in functional psychoses.

**Key words:** Depression. Genotype. Phenotype. Vulnerability.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 3): 21-42.

---

Profesora Titular. Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona.

**Correspondencia:**  
Lourdes Fañanás Saura  
Departamento Biología Animal  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona  
C/ Diagonal, 645  
08028 Barcelona  
Tfno. 93 402 14 61  
Fax 93 403 57 40

Jo, que moro i sé  
la solitud del mur i el caminant,  
et demano que em recordis avui,  
*Yo, que muero y conozco  
la soledad del muro y del caminante,  
te pido que me recuerdes hoy,*

Salvador Espriu

## INTRODUCCIÓN

La tristeza es una emoción habitual en el ser humano. Cuando se instaura de manera persistente transforma profundamente la percepción que uno tiene de sí mismo, de los demás y de la vida. Este estado emocional implica no sólo respuestas afectivas o cognitivas en la persona que la vive, sino también cambios fisiológicos profundos que, al menos en parte, pueden depender del perfil genético individual. La pérdida de las ganas de vivir impregna la vida de estas personas de tal forma que enfrentarse a la vida diaria es un sufrimiento inmovilizador, algo muy difícil de comprender por parte de quien no lo ha sufrido.

Muchos niños crecen con padres que en determinados momentos, o de forma persistente, sufren algún tipo de depresión. Una proporción importante de estos niños presentarán problemas psíquicos, a menudo depresión, alguna vez en sus vidas<sup>1</sup>. Aunque los datos aportados desde los estudios longitudinales llevados a cabo por el grupo de Radke-Yarrow<sup>1</sup> señalan la importancia de la gravedad de los síntomas de las madres deprimidas y la disfunción de dichas familias como factores de riesgo de depresión en los hijos, no deben olvidarse los factores de tipo genético en la interpretación y discusión de dichos resultados; recordemos que nuestros padres no sólo configuran el contexto inmediato de aprendizaje vital para relacionarnos con nosotros mismos y con los demás, sino que también nos definen en gran medida biológicamente ya que de cada uno de ellos recibimos la mitad de nuestros genes. De esta forma se configura en cada hijo una combinación genética nueva y única que, durante los primeros años de la vida, interacciona con el medio ambiente en un proceso epigenético de gran importancia en el desarrollo del siste-

ma nervioso central. De la interacción entre genes y ambiente durante etapas infantiles deriva, en gran medida, la condición única de un ser humano.

Los riesgos para la enfermedad mental o para sufrir depresión pueden estar presentes, sin embargo, en otros momentos de nuestra existencia. En este sentido no debemos olvidar que genes y ambiente continuarán interaccionando a lo largo de la vida de una persona dando lugar a situaciones biológicas cerebrales en constante cambio; los niveles de neurotransmisores y el número de ciertos receptores neuronales, y de otras moléculas (fenómenos, al fin, relacionados con la expresión génica) operarán como mecanismos adaptativos a la realidad compleja y contingente de la vida.

La eficacia en desarrollar dichos mecanismos cerebrales adaptativos quizá dependa en una medida importante de la presencia de variantes genéticas, o de combinaciones de variantes genéticas, exclusivas de cada individuo que, según las circunstancias, constituirían un perfil genético de vulnerabilidad para algunas enfermedades mentales, entre ellas la depresión.

Actualmente está generalmente aceptado que, como para tantas otras características complejas del ser humano, factores genéticos y ambientales están implicados en el origen de la depresión.

Dado que la depresión aparece con prevalencias elevadas entre los miembros de algunas familias y lo hace, además, a lo largo de generaciones, se asume que los hijos de padres afectados por formas graves de depresión son individuos de alto riesgo para estos trastornos. Sin embargo, y a pesar de las investigaciones desarrolladas, se desconoce de qué manera estos factores, independiente o conjuntamente, influyen en la transmisión de la depresión de padres a hijos y qué mecanismos genéticos sustentan dicha vulnerabilidad.

Los espectaculares avances observados en la biología molecular durante las últimas décadas han abierto nuevos y prometedores caminos en la investigación del origen de la enfermedad. De manera específica, los avances en genética molecular

han sido recibidos con una enorme esperanza en el campo de la psiquiatría. Sin embargo, la identificación de genes involucrados en el origen de las enfermedades mentales, incluidas las distintas formas de depresión, está resultando mucho más difícil de lo que en un primer momento se sospechó.

Diferentes factores están detrás de los reiterados fracasos de los estudios genéticos en las enfermedades mentales más graves. Entre estas limitaciones está la definición de los fenotipos que, dada la ausencia de marcadores biológicos específicos, se basa exclusivamente en criterios clínicos. Por otro lado está la propia complejidad de los mecanismos genéticos implicados que quizás se relacionan muy indirectamente con la génesis de los síntomas.

Gracias al proyecto Genoma Humano se han conocido y descrito numerosos genes de interés en psiquiatría. Muchos de ellos son genes involucrados en la codificación de receptores neuronales, o de enzimas que participan en la síntesis o degradación de neurotransmisores. El proyecto Genoma Humano ha abierto un camino muy importante, pero está deparando también algunas sorpresas y nuevos retos. Basándose en las estimaciones que están realizando los bioinformáticos con la información disponible en la actualidad, el número final de genes en nuestra especie parece ser muy inferior al propuesto a la luz de los primeros datos. Esto significa que la comprensión, tanto de la variabilidad normal como de la patológica en el hombre, tendrá que hacerse basándose en los complejos mecanismos de regulación y expresión génica, o al nivel de las proteínas y de sus polivalencias funcionales y/o sus interacciones, todos ellos aspectos que en la actualidad desconocemos en gran medida.

Asimismo, para entender el origen del trastorno mental, tendremos que considerar y valorar el factor ambiente, entendido en su sentido más amplio (biológico prenatal, biológico postnatal, cultural y psicológico), como un factor en continua interacción con el genotipo del individuo.

El presente trabajo centrará su atención en el trastorno unipolar. Sin embargo, debemos tener presente que el diagnóstico de depresión unipolar o de la depresión mayor, entendida según criterios DSM IV, incluye más de un trastorno; esta heterogeneidad, discutida clásicamente, establece al menos dos posibles subgrupos en los que las formas melancólicas y las formas recurrentes de depresión parecen destacar como un subgrupo más endógeno. Esto no significa que en las formas más "reactivas" o "no endógenas" de depresión unipolar no debamos enfrentarnos a factores biológicos y genéticos de riesgo; estos factores, que probablemente son distintos a los involucrados en las primeras categorías, probablemente estén relacionados con la capacidad biológica del individuo para tamponar o adaptarse al estrés ambiental. Por tanto, en ambas aproximaciones etiopatogénicas serán interesantes las aportaciones de la genética.

La inexistencia de patrones mendelianos de herencia en las familias afectadas por depresión es la primera evidencia de que no sería un único gen el que estaría implicado en el origen de la enfermedad. Por lo tanto, si lo que se intenta encontrar son genes de efecto menor el camino seguido hasta ahora basado en estudios de ligamiento, destinados a la localización de genes de efecto mayor, sería un método cuestionable debido a su falta de poder estadístico a la hora de detectar dichos genes de efecto menor<sup>2</sup>.

Una nueva perspectiva se ha abierto en la genética psiquiátrica con la incorporación de los estudios de asociación. En estos estudios se determina la frecuencia de variantes genéticas situadas dentro o próximas a genes de interés, tanto en grupos de pacientes como en grupos control, y se estiman las diferencias en la distribución de las mismas entre ambos grupos de individuos.

En el presente trabajo se llevará a cabo: i) una introducción a los estudios familiares y de gemelos en la depresión unipolar; ii) una revisión de los trabajos más importantes desarrollados en el estudio de la genética molecular del trastorno unipolar, con especial referencia a los estudios de

ligamiento y estudios de asociación basados en genes candidatos; iii) se discutirá la importancia de ciertas variantes genéticas en genes del sistema serotoninérgico en algunas características clínicas de la depresión y en la posible existencia de heterogeneidad; iv) se discutirán los trabajos más importantes de farmacogenética y depresión, con especial referencia al tratamiento con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y variantes genéticas relacionadas con el gen del transportador de serotonina.

### **LAS PRIMERAS EVIDENCIAS: ESTUDIOS FAMILIARES, DE ADOPCIÓN Y DE GEMELOS**

La primera y más sencilla aproximación a los factores hereditarios implicados en un trastorno nace de la observación de la familia y del estudio de la prevalencia del trastorno entre sus miembros. Este tipo de estudios permiten calcular el riesgo mórbido familiar (*familial morbid risk*) para el diagnóstico de interés y compararlo con el observado en individuos de la población general; un trastorno hereditario presentará, en hipótesis, una mayor prevalencia entre los familiares de los afectados.

Sin embargo, y debido a que aspectos importantes de nuestro comportamiento y de la psicopatología pueden estar relacionados con aprendizajes adquiridos en el entorno familiar, y por tanto igualmente transmisibles, es imprescindible también abordar el estudio genético de estos trastornos desde los estudios de adopción y de gemelos en los que, al menos y en cierta medida, es posible controlar el factor ambiental y diferenciarlo del genético.

Los primeros estudios familiares sistematizados se llevaron a cabo entre 1929 y 1954 y pusieron claramente de manifiesto que los trastornos afectivos graves eran más frecuentes en familiares de enfermos con manía que en población general<sup>3</sup>.

En 1966, Angst y Perris<sup>4,5</sup>, de manera independiente, diferenciaron por primera vez el trastorno bipolar del trastorno unipolar en los estudios de familia. Estos trabajos constataron un aumento de trastorno bipolar, pero también de trastorno

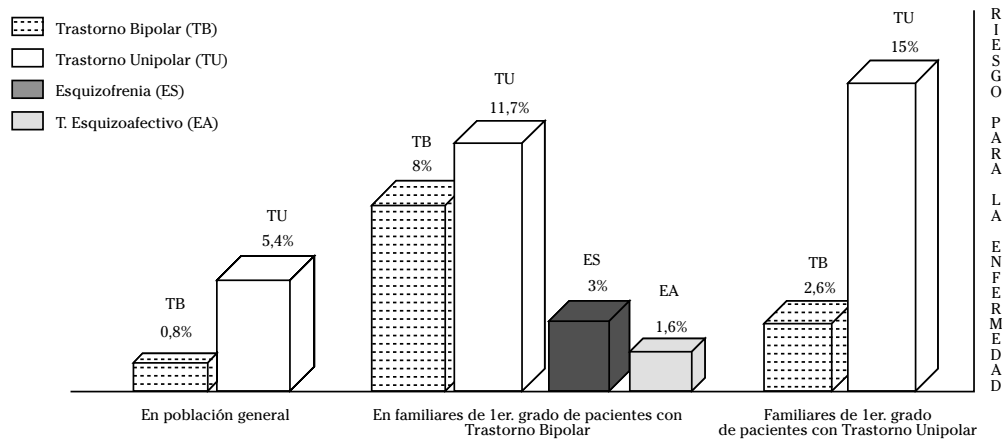
unipolar, entre los familiares de primer grado de pacientes afectados por depresión bipolar. Estudios posteriores han corroborado estos hallazgos. De manera muy sintética, en la figura 1 se recogen algunos de estos riesgos de trastornos psiquiátricos graves en familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar y en familiares de primer grado de pacientes con depresión unipolar. Como podemos ver, los familiares de primer grado de pacientes bipolares tendrían un riesgo o una probabilidad del 8% de desarrollar un trastorno bipolar (aproximadamente 10 veces más riesgo que la población general). Análogamente, el riesgo para trastorno unipolar sería del 11,7%, el doble del descrito en población general. Por otro lado, el riesgo de trastorno unipolar es también superior, aproximadamente de un 15%, entre familiares de pacientes con este diagnóstico; asimismo, algunos estudios<sup>6,9</sup> también encuentran un ligero incremento de trastorno bipolar entre familiares de pacientes con depresión unipolar (Fig. 1).

Por otra parte, diversos estudios describen un incremento del riesgo de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo entre los familiares de primer grado de individuos afectados por trastorno bipolar de aproximadamente un 3%<sup>10,11</sup>. Por otro lado hay que señalar que, entre los familiares de pacientes esquizofrénicos, ha sido descrito un exceso de individuos afectados por trastorno bipolar (2,1%, según Sham y col<sup>10</sup>) y por trastorno unipolar (un 11% según Maier y col<sup>12</sup>).

Estos hallazgos sugieren la existencia de un cierto solapamiento genético entre la esquizofrenia y las formas más graves de trastornos afectivos y estarían de acuerdo con la existencia de un *continuum*, en términos genéticos, entre las psicosis funcionales, hipótesis defendida por Crow<sup>13</sup>.

### **Estudios de adopción y de gemelos**

En los estudios de adopción se estima el riesgo para la enfermedad entre los individuos de alto riesgo para el trastorno, es decir, hijos de padres biológicos afectados, que han sido criados en familias adoptivas sanas; estas tasas se comparan con las observadas entre los hijos de personas



Trastorno Bipolar (TB); Trastorno Unipolar (TU); Esquizofrenia (ES); Trastorno Esquizoafectivo (EA). Datos basados en la revisión de Nurnberger and Gershon<sup>104</sup>, y en los estudios de Sham y col<sup>10</sup> y Vallés y col<sup>11</sup>.

**Figura 1.** Riesgo para trastorno bipolar y trastorno unipolar en la población general y entre los familiares de primer grado de pacientes afectados con trastorno bipolar y con trastorno unipolar. Obsérvese, asimismo, el riesgo incrementado para esquizofrenia y para trastorno esquizoafectivo entre los familiares de primer grado de pacientes con trastorno bipolar.

afectadas criados dentro de su familia natural. Sólo los riesgos para la enfermedad observados en la edad adulta de estos niños de alto riesgo adoptados nos permitirán discutir la importancia relativa de los genes en las bases biológicas de la enfermedad. En este punto hay que señalar que los resultados de los estudios de adopción desarrollados en trastorno bipolar<sup>14</sup> mostraron riesgos similares entre los niños de alto riesgo adoptados y los no adoptados. Los estudios de adopción desarrollados en depresión unipolar muestran, sin embargo, resultados más controvertidos<sup>15-17</sup>.

El estudio comparado de las concordancias para trastornos depresivos entre gemelos idénticos o monozygóticos (que comparten todos sus genes) con respecto a las concordancias en gemelos no idénticos o dizigóticos (que sólo comparten la mitad de sus genes), es otra de las formas que tenemos de estimar la contribución relativa de genes y ambiente en el origen de estos trastornos. La comparación de las

concordancias halladas entre ambos tipos de gemelos pueden servir para estimar la heredabilidad ( $h^2$ ) del trastorno. La heredabilidad es una medida estadística del grado en que los genes contribuyen a la variabilidad observada en un carácter o fenotipo.

De una manera muy simplificada podemos decir que la variabilidad fenotípica ( $V_f$ ) se divide en variabilidad genética ( $V_g$ ) y variabilidad ambiental ( $V_a$ ). Se asume en el método que los factores genéticos y los ambientales actúan de forma independiente y que por tanto la variabilidad fenotípica es la suma de las otras dos ( $V_f = V_g + V_a$ ). Tal y como hemos señalado anteriormente, y en sentido muy amplio, la heredabilidad ( $h^2$ ) se definiría como la proporción de la varianza genética implicada en la varianza fenotípica ( $h^2 = V_g / V_f$ ).

En general, los primeros estudios de gemelos incluyeron entre los probandos a pacientes afectados indistintamente con trastorno bipolar y trastorno unipolar, con

lo cual la mayor parte de los datos de los que disponemos consideran ambos trastornos conjuntamente en cuanto a la heredabilidad. Según una revisión de Tsuang y Faraone<sup>3</sup>, aproximadamente un 60% de la variabilidad fenotípica presente en la depresión mayor puede atribuirse a factores genéticos; sin embargo, los trabajos del grupo de Kendler y col<sup>18</sup> dan cifras de heredabilidad relativamente más bajas situadas en torno al 40%. Un estudio reciente de Cardno y col<sup>19</sup>, llevado a cabo sobre amplias muestras de gemelos del *Maudsley Hospital* de Londres, estiman heredabilidades realmente altas, incluso superiores al 80%, tanto para el diagnóstico de manía, como para el de depresión mayor. En este estudio también se contemplan heredabilidades para esquizofrenia que se sitúan en valores parecidos.

Una de las aportaciones más interesantes de los trabajos de Kendler y col, hace referencia a la investigación de la posible heterogeneidad etiopatogénica de los trastornos afectivos basándose en los estudios de gemelos<sup>18,20</sup>; uno de los aspectos interesantes de estos estudios es que están basados, en su mayor parte, en muestras de gemelos obtenidas en la población general. Algunos de los resultados encontrados por estos autores sugieren que los factores genéticos de riesgo para la depresión mayor están presentes tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, matizan y sugieren que algunos de estos factores genéticos de riesgo son compartidos por ambos sexos pero otros serían característicos de cada uno de ellos<sup>21,22</sup>. Algunos de estos genes de vulnerabilidad, en el caso del sexo femenino, podrían estar íntimamente relacionados con el origen de las sutiles diferencias morfológicas y funcionales cerebrales descritas entre hombres y mujeres<sup>23,24</sup>. Igualmente es interesante señalar que desde la perspectiva de los estudios de gemelos y según los resultados de Kendler y col<sup>18</sup>, la depresión recurrente sería la forma que más riesgo familiar acumula; en este mismo sentido algunos rasgos biológicos relacionados con la fisiología del sueño podrían considerarse endofenotipos de alta heredabilidad y por tanto de interés en estudios genéticos moleculares.

En conclusión, los estudios de gemelos corroboran la existencia de factores genéticos involucrados en la etiología de los trastornos afectivos, pero también ponen de manifiesto que los factores ambientales, especialmente algunas experiencias en la infancia relacionadas con la relación afectiva padres-hijo, podrían jugar un papel en la expresión de ese riesgo genético<sup>19,21</sup>.

## MODELOS DE HERENCIA EN LA DEPRESIÓN

Como acabamos de ver, en la depresión existen factores genéticos que se transmiten de generación en generación y que están implicados en el riesgo para el trastorno. El reto de la genética molecular durante las últimas dos décadas ha sido intentar la identificación de genes o de sus mutaciones, proceso que analizaremos posteriormente.

Ya que en la posible identificación de genes un paso esencial es conocer el modelo de segregación o transmisión de la enfermedad dentro de la familia, comentaremos brevemente algunas de las hipótesis propuestas a este respecto en el trastorno unipolar.

Los modelos mendelianos de herencia son fácilmente identificables en un análisis segregacional cuando el número de hijos en cada generación es suficientemente numeroso; en ese caso, los porcentajes de afectados y el sexo de los mismos darán las claves del tipo de herencia mendeliana al que se ajustan: i) de tipo dominante; ii) de tipo recesivo; iii) ligada al sexo.

Son excepcionales, por no decir inexistentes, genealogías pertenecientes a enfermos con trastorno unipolar o formas graves de depresión mayor donde se pueda identificar un patrón de herencia mendeliano. Si nos aproximamos al posible modelo de herencia para la depresión mayor, los modelos de umbral de susceptibilidad son, quizás, los que mejor explican la transmisión de la enfermedad. En ellos se asume que la variable "susceptibilidad para desarrollar la enfermedad" se distribuye de forma continua en la población, de tal manera que sólo aquellos individuos que sobrepasan un determinado umbral de susceptibilidad manifiestan el trastorno.

Según estos modelos, los familiares de individuos afectados tendrían por término medio una susceptibilidad mayor para padecer la enfermedad que la de la población general.

Dentro de esta idea del umbral de susceptibilidad es, básicamente, el modelo poligénico-multifactorial (acción aditiva combinada de muchos genes y factores ambientales), el más aceptado en la actualidad.

### ¿DÓNDE ESTÁN LOCALIZADOS EL GEN O GENES INVOLUCRADOS EN LA VULNERABILIDAD PARA LA DEPRESIÓN?

Dos estrategias principales se han seguido en las últimas décadas para la búsqueda de los genes involucrados en el origen de la depresión: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación. En ambos casos los investigadores trabajan sobre muestras de DNA de los pacientes y de controles analizando zonas conocidas del genoma que tienen la cualidad de no ser siempre idénticas entre los individuos, es decir, zonas polimórficas. Por tanto, y dada la importancia de comprender lo que es un marcador genético, se explica brevemente a continuación.

#### Marcadores genéticos: concepto de polimorfismo

Un polimorfismo se define como: i) una secuencia de DNA que se transmite de generación en generación de forma simple, es decir, según los modelos mendelianos clásicos y ii) que la secuencia (que puede ser tan corta como un solo nucleótido o bien ser un fragmento de longitud considerable) debe tener por definición dos o más formas diferentes en la población; estas "variantes" genéticas se denominan alelos.

Dado que nuestra dotación genómica es diploide ( $2n$ ), es decir, tenemos dos copias de todo el genoma (una procedente de la madre y otra del padre), los alelos podrán combinarse de diferente manera en cada individuo. Así, para el polimorfismo  $a$ , la combinación de un alelo  $a_1$ , proveniente de la madre y la de un alelo  $a_2$ , proveniente del padre, dará lugar a un indi-

viduo genéticamente heterocigoto  $a_1a_2$ . Si el alelo menos frecuente de este polimorfismo está presente en la población en una frecuencia igual o superior al 1% diremos que  $a$  es polimórfico. Si conocemos la ubicación en el genoma de este polimorfismo  $a$ , podremos utilizarlo como marcador genético.

#### ESTUDIOS DE LIGAMIENTO

En los análisis de ligamiento (*linkage*, en inglés) normalmente son utilizadas genealogías en las que la enfermedad se presenta en distintos familiares y en las que se observa un patrón de herencia mendeliano. En estas familias se estudia la segregación de un determinado marcador genético cuya ubicación conocemos ya en el genoma y se observa si hay independencia entre la transmisión de la enfermedad y los diferentes alelos de dicho marcador. En el caso de que la enfermedad y un determinado alelo se transmitieran conjuntamente podríamos postular la existencia de un gen para la enfermedad situado cerca del polimorfismo utilizado como marcador. La transmisión a la descendencia del marcador y del gen para la enfermedad se habría producido conjuntamente debido a su proximidad. "Estar ligados" significa que marcador y enfermedad se transmiten conjuntamente en la misma región cromosómica más a menudo de lo que se esperaría por azar; en este caso, en un estudio de ligamiento observaremos valores de "*lod score*" (una estimación estadística de esta probabilidad) superiores a 3.

Sin embargo, si el marcador y el gen que determina la enfermedad se encuentran en diferentes cromosomas o en el mismo cromosoma, pero a cierta distancia de tal manera que permite su separación por entrecruzamiento durante la meiosis, no habrá ligamiento y la transmisión de ambos será independiente; en este caso los valores de "*lod score*" son inferiores a -2. Valores comprendidos entre -2 y 3, nos estarían indicando que los resultados no son concluyentes y que, por tanto, no podemos ni aceptar ni descartar el posible ligamiento del marcador con la enfermedad<sup>25</sup>.

## ESTUDIOS DE LIGAMIENTO EN LA DEPRESIÓN MAYOR

Los estudios de ligamiento han sido muy numerosos en la investigación genética del trastorno bipolar, pero escasos en la búsqueda de genes para depresión mayor. La falta de un modelo mendeliano de herencia para este trastorno, la sospechada heterogeneidad etiológica en dicho diagnóstico y la dificultad de definición de caso han sido, entre otras, las razones para los escasos estudios de ligamiento realizados hasta la fecha. Algunos de los más interesantes, por su diseño y composición de las muestras de familias se recogen en la tabla 1.

En estos estudios sólo algunos investigadores han utilizado una definición de enfermedad que pretende delimitar un subtipo claramente endógeno; a pesar de ello, el estudio de Balciuniene y col<sup>26</sup> que analiza la existencia de ligamiento bajo la definición fenotípica de "depresión mayor recurrente", o el de Wilson y col<sup>27</sup>, con la misma aproximación, no encuentran valores de "lod score" claramente positivos.

Otros estudios de ligamiento en depresión mayor se han basado en definiciones extraordinariamente amplias del fenotipo<sup>28-30</sup> y en ninguno de ellos ha podido ser reconocida una posible zona de ligamiento.

La comprensión de estos resultados de estudios de ligamiento mayoritariamente negativos, y a veces contradictorios entre grupos, debe hacerse desde el reconocimiento de las limitaciones de un método que es útil estadísticamente cuando se trata de enfermedades de clara herencia mendeliana y donde hay genes de efecto mayor implicados.

En los análisis de ligamiento es primordial el correcto reconocimiento del fenotipo de los individuos. Por este motivo es tan importante una adecuada definición de "caso". Al establecer la prevalencia psiquiátrica de una familia para un posterior análisis de ligamiento pueden existir "falsos negativos", personas que aún no han enfermado pero que lo harán en un futuro, o "falsos positivos", diagnósticos erróneos o diagnósticos que cambian posteriormente. Existen factores de corrección que pueden ser aplicados en función de las edades de los miembros de la genealogía y las edades de máximo riesgo descritas desde los estudios epidemiológicos, si bien esto complica mucho los cálculos y hace menos potente estadísticamente el análisis.

Por otro lado, la heterogeneidad genética ha sido propuesta por algunos autores para justificar los contradictorios resultados obtenidos hasta ahora.

**Tabla 1.** Localizaciones cromosómicas en las que se ha descrito ligamiento con trastornos afectivos, incluyendo diagnóstico de depresión mayor.

Localización	Ligamiento	Año	Referencia
9q	≈	1989	Wilson y col <sup>27</sup>
11p	≈	1993	Lim y col <sup>28</sup>
11p	≈	1995	Kawada y col <sup>29</sup>
4p	≈	1998	Balciuniene y col <sup>26</sup>
16	≈	1998	Balciuniene y col <sup>26</sup>
18	≈	1998	Balciuniene y col <sup>26</sup>
21	≈	1998	Balciuniene y col <sup>26</sup>
11q	≈	2000	Serretti y col <sup>30</sup>
11p	≈	2000	Serretti y col <sup>30</sup>
3q	≈	2000	Serretti y col <sup>30</sup>

**Sí:** valores de "lod score" superiores a 3.

≈: valores de "lod score" situados entre 3 y -2. Estos valores no descartan ni confirman el ligamiento, por lo que se consideran resultados no concluyentes.

**No:** valores de "lod score" inferiores a 2.



En una enfermedad genéticamente compleja, y probablemente heterogénea, es altamente improbable que ningún estudio individual tenga el suficiente poder como para dar un resultado claramente positivo. En este sentido, si algún gen de efecto mayor es detectado mediante este método en el futuro, quizás pueda explicar la enfermedad en determinados linajes, pero no en otros.

### ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EN DEPRESIÓN MAYOR

En un estudio de asociación se compara la frecuencia de un posible alelo de riesgo de un gen candidato en personas afectadas por una misma enfermedad, con la frecuencia en individuos sanos del mismo grupo étnico o poblacional. Esta comparación puede poner de manifiesto la existencia de una “asociación” positiva entre un alelo, o combinación de alelos, y la enfermedad, en el caso de encontrar una frecuencia significativamente elevada del alelo en el grupo de enfermos con respecto al grupo control.

El análisis de asociación es un tipo de cálculo tradicional en epidemiología, siendo utilizado muy frecuentemente en el estudio de otros factores de riesgo para la enfermedad no necesariamente genéticos. A continuación se explica, brevemente, el diseño y estimación de riesgos conferidos por alelos o genotipos de interés en el contexto de los estudios de asociación genética en caracteres complejos.

### Cálculo del riesgo relativo para genes candidatos

Dada una población de enfermos en que *a* individuos presentan el alelo de riesgo y *c* no lo presentan, y, siendo las respectivas frecuencias absolutas en controles sanos iguales a *b* y *d*, podemos construir la tabla de la figura 2: el test de significación estadística más adecuado para valorar si la distribución del marcador genético es equiparable entre enfermos y controles, es una prueba de  $\chi^2$  de un grado de libertad. Sin embargo, puede ser muy útil también disponer de una medida del riesgo relativo conferido por el poli-

#### CALCULO DE RIESGO (OR)

	CASOS	CONTROLES	
ALELO DE RIESGO PRESENTE	a	b	a+b
ALELO DE RIESGO AUSENTE	c	d	c+d
	a+c	b+d	

$$\text{RIESGO (OR)} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

**Figura 2.** Cálculo del riesgo para una enfermedad compleja según la presencia de alelos o variantes genéticas de riesgo.

morfismo considerado. En una población de individuos, este riesgo se calcula dividiendo la proporción de casos observada entre los portadores del alelo de riesgo [ $a / (a+b)$ ], por la proporción de casos observada entre los no-portadores del alelo de riesgo [ $c / (c+d)$ ].

Cuando sólo una pequeña proporción de la población está afectada por la enfermedad, como ocurre en el caso de enfermedades poco frecuentes,  $a$  es muy pequeña respecto a  $b$ , y  $c$  muy pequeña respecto a  $d$ . En estos casos, el riesgo se aproxima a  $(a \times d) / (b \times c)$ . Si nos fijamos, en esta relación se compara el número de casos que irían a favor de la hipótesis ( $a$  = enfermos con el marcador y  $d$  = sanos sin el marcador) respecto a aquellos casos que la contradicen ( $c$  = enfermos sin el marcador y  $b$  = sanos con el marcador). En sentido estricto, este cociente (o razón de productos cruzados) es denominado *odds ratio* (OR) aunque con frecuencia este término y el de riesgo relativo se confunden y utilizan de manera indistinta.

El OR indica cuántas veces es más frecuente la enfermedad en individuos que poseen el marcador que en individuos que no lo poseen. Una OR igual a 1 (o que no difiera significativamente de 1) indica que no hay diferencia en lo que se refiere a la susceptibilidad para la enfermedad en individuos con el marcador estudiado o sin él. En cambio, un riesgo relativo mayor que 1 indica que ese marcador confiere susceptibilidad para la enfermedad. El valor de OR debe acompañarse siempre de un intervalo de confianza (normalmente del 95%). Este rango de confianza es otro indicador de la significación estadística de la asociación y resulta más informativo que el simple valor de la prueba  $\chi^2$  y su  $p$  (probabilidad) asociada. Los resultados del análisis de asociación serán tanto más robustos cuanto menor sea el intervalo de error, es decir, cuanto más pequeño sea el intervalo de confianza. Asimismo, la asociación será tanto más significativa, cuando, no incluyendo el valor 1, los extremos del intervalo se alejen más de ese valor.

## ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA EN DEPRESIÓN MAYOR

En la tabla 2 se detallan algunos de los estudios de asociación más relevantes llevados a cabo en trastorno unipolar desarrollados sobre genes candidatos.

Obsérvese que el camino elegido por los investigadores se ha centrado en genes que codifican proteínas implicadas de alguna manera en las vías de neurotransmisión del sistema nervioso central. Este es el caso de los genes que codifican para los diferentes receptores de la amplísima familia de receptores de serotonina (5-HT), de los receptores de dopamina (especialmente de los genes para los receptores D3 y D4) y de genes implicados en la síntesis de enzimas como el de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante de la síntesis de dopamina, la monoamino oxidasa A (MAOA) o la catecol-O-metiltransferasa (COMT), responsables ambos de la metabolización de neurotransmisores. Otros genes como el GABRA5, implicado en la síntesis de un receptor del sistema gabaérgico, han sido igualmente investigado.

De manera muy sintética, y resumiendo los principales resultados en estudios de asociación, podemos concluir que los estudios realizados hasta el momento han encontrado fundamentalmente una asociación entre variantes alélicas de genes del sistema serotoninérgico y la depresión; entre ellos, el gen 5HTT, responsable de la síntesis del recaptador de serotonina, y los genes 5HT2A y 5HT2C, responsables respectivamente de los receptores post-sinápticos 5HT2A y 5HT2C.

## ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN CON GENES DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO Y HETEROGENEIDAD BIOLÓGICA Y CLÍNICA EN LA DEPRESIÓN

Los estudios de asociación genética, basados en el análisis de la variabilidad normal de genes bien conocidos, han permitido investigar los efectos genéticos, en hipótesis pequeños, sobre fenotipos como la depresión en los que con seguridad están implicados también, factores de riesgo ambiental. La posibilidad de estudiar la

**Tabla 2.** Estudios de asociación basados en marcadores de DNA situados en genes candidatos para la depresión mayor. Los genes investigados se han agrupado según el sistema de neurotransmisión en el que están implicados.

Estudios	Población	Genes	Alelos	Asociación
<b>Sistema serotoninérgico</b>				
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel	TPH	A218C	No
Dikeos y col <sup>81</sup>	Grecia	TPH	A218C	No
Ogilvie y col <sup>82</sup>	U.K	5-HTT	VNTR	Sí
Collier y col <sup>83</sup>	Europeo	5-HTT	VNTR	Sí
Hoehe y col <sup>84</sup>	Francia	5-HTT	5-HTTLPR	No
Furlong y col <sup>85</sup>	U.K.	5-HTT	5-HTTLPR	Sí
Ohara y col <sup>86</sup>	Japan	5-HTT	5-HTTLPR	No
Gutiérrez y col <sup>87</sup>	España	5-HTT	VNTR/5-HTTLPR	Sí
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel	5-HTT	5-HTTLPR	No
Serreti y col <sup>88</sup>	Italia	5-HT <sub>1A</sub>	Ile28Val	No
Ohara y col <sup>87</sup>	Japón 5-HT <sub>2A</sub>	-1438G/A	No	
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel 5-HT <sub>2A</sub>	T102C	No	
Du y col <sup>85</sup>	Canadá 5-HT <sub>2A</sub>	T102C	No	
Arias y col <sup>45,46</sup>	España	5-HT <sub>2A</sub>	T102C	Sí
Serreti y col <sup>88</sup>	Italia 5-HT <sub>2C</sub>	Cys23Ser	No	
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel 5-HT <sub>2C</sub>	Cys23Ser	No	
Lerer y col <sup>89</sup>	Europeo 5-HT <sub>2C</sub>	Cys23Ser	Sí	
Arias y col <sup>90</sup>	España	5-HT <sub>2C</sub>	(GT)12-18/(CT)4-5	Sí
Birkett y col <sup>91</sup>	U. K 5-HT <sub>5A</sub>	G19C/A12T	Sí	
Arias y col <sup>92</sup>	España	5-HT <sub>5A</sub>	G19C/A12T	No
<b>Sistema dopaminérgico</b>				
Oruc y col <sup>93</sup>	Croacia	TH	VNTR	No
Serretti y col <sup>94</sup>	Italia	TH	VNTR	Sí
Rosa y col <sup>95</sup>	España	TH	VNTR	No
Manki y col <sup>96</sup>	Japón	DAT1	VNTR	No
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel	DAT1	VNTR	No
Manki y col <sup>96</sup>	Japón	DRD2	Ser311Cys	No
Ho y col <sup>97</sup>	U.K	DRD3	VNTR	Sí
Manki y col <sup>96</sup>	Japón	DRD3	Ser311Gly	No
Manki y col <sup>96</sup>	Japón	DRD4	VNTR	Sí
Oruc y col <sup>93</sup>	Croacia	DRD4	VNTR	No
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel	DRD4	VNTR	No
<b>Sistema gabaérgico</b>				
Papadimitriou y col <sup>98</sup>	Grecia	GABRA5	VNTR	No
<b>Enzimas implicados en el metabolismo de neurotransmisores</b>				
Frisch y col <sup>80</sup>	Israel	COMT	Val108Met	No
Rosa y col <sup>95</sup>	España	COMT	C256G/Val108Met	No
Lin y col <sup>99</sup>	China	MAOA	(CA)n	No
Lin y col <sup>99</sup>	China	MAOB	(GT)n	No
Lin y col <sup>99</sup>	China	MAOB	(TG)n	No

distribución de estas variantes genéticas en subgrupos de pacientes definidos *a priori* en base a su perfil clínico, historia psiquiátrica familiar, o presencia de determinados marcadores biológicos, ha ayudado a explorar la existencia de heterogeneidad genética dentro del diagnóstico de depresión mayor.

En este sentido, es bien conocida la hipótesis que clásicamente relaciona el origen de la depresión con alteraciones en el sistema serotoninérgico del sistema nervioso central. Numerosos estudios a lo largo de las últimas décadas han puesto de manifiesto la existencia de estas alteraciones. En este sentido, ha podido ser demos-

trado en pacientes depresivos la existencia de una reducción significativa de la concentración de serotonina en determinadas regiones del cerebro, como el hipotálamo o la amígdala, así como una reducción de la concentración de 5-HIAA en el líquido cerebroespinal<sup>31,32</sup>. Por otro lado, autores como Stanley y Mann<sup>33</sup>, Mann y col<sup>34</sup> o Golden y col<sup>35</sup> han demostrado la existencia de un número incrementado de receptores 5-HT<sub>2</sub> post-sinápticos en cerebros de pacientes depresivos que cometieron suicidio.

La expresión incrementada de este tipo de receptores serotoninérgicos podría ser el resultado de una reducción en la actividad neuronal presináptica o bien de un descenso en el número de neuronas serotoninérgicas en individuos deprimidos. Por otro lado, diversos estudios<sup>36,37</sup> han sugerido la existencia de un subgrupo de pacientes depresivos que presentarían un descenso significativo en plasma de la concentración de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina), lo que podría resultar en una reducción de la concentración final de serotonina cerebral. Asimismo, un largo número de estudios han demostrado que muchos de los pacientes depresivos presentaban una reducción en el número de lugares de unión a imipramina [<sup>3</sup>H] en plaquetas<sup>38-41</sup>. Por estas razones, los genes que codifican para proteínas que forman parte del sistema serotoninérgico son considerados como genes candidatos para trastornos afectivos en los estudios de asociación.

Recientemente, algunos autores han descrito la existencia de una relación entre la variabilidad genética de genes que codifican para receptores serotoninérgicos (el transportador de serotonina y el receptor 5-HT<sub>2A</sub>) y diferentes perfiles de estacionalidad en pacientes con trastornos afectivos, sugiriendo un posible rol de ciertas variantes alélicas en la modulación estacional y, en último término, en la evolución clínica de los síntomas depresivos<sup>42,43</sup>.

El gen del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> presenta un polimorfismo (102T/C) que, aunque no da como resultado una secuencia aminoacídica de la proteína alterada, se ha demostrado que se encuentra

en total desequilibrio de ligamiento con otro polimorfismo (-1438A/G) localizado en la zona promotora, y por tanto de alto interés por su papel regulador en la expresión del gen<sup>44</sup>.

El polimorfismo 102-T/C del gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> fue analizado en 159 pacientes diagnosticados de depresión mayor según criterios DSM-IV y en 164 individuos sanos y no emparentados del mismo origen poblacional que los pacientes según un diseño clásico caso-control<sup>45,46</sup>. La versión española de la *Structural Clinical Interview* para DSM-III-R (SCID)<sup>47</sup> fue utilizada para el diagnóstico clínico de los pacientes. La severidad de los síntomas depresivos fue evaluada con la escala de Hamilton para depresión de 17 ítems (HDRS)<sup>48</sup>.

No se encontraron diferencias en la distribución de frecuencias alélicas y genotípicas para este polimorfismo entre el total del grupo de pacientes con depresión mayor y los controles. Sin embargo, fue posible detectar el efecto de este polimorfismo en algunos aspectos clínicos relacionados con la evolución del episodio depresivo mayor como el patrón estacional o el comportamiento suicida.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las distribuciones genotípicas entre los pacientes que presentaban un patrón estacional en sus episodios depresivos (DME) y aquellos pacientes que no lo presentaban (N-DME) ( $\chi^2 = 10,63$ ;  $P = 0,004$ ) (Tabla 3). El riesgo de presentar un patrón estacional en los episodios depresivos era más de siete veces mayor para aquellos individuos portadores del alelo 102C que para los homocigotos 102T (95,1% de los pacientes DME eran portadores del alelo 102C *versus* el 72% de los pacientes N-DME ( $\chi^2 = 9,45$ ;  $gl = 1$ ;  $P = 0,002$ ; OR = 7,57 [95% IC: 1,65-48,08]) (Tabla 3).

Estos resultados sugieren que la variación del gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> podría jugar un rol en el desarrollo de la depresión mayor con un patrón estacional y apoyan la hipótesis de la existencia de una heterogeneidad genética y etiológica subyacente al diagnóstico de depresión mayor.

**Tabla 3.** Distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -102-T/C del gen del receptor 5-HT2A en pacientes con depresión mayor (DM), pacientes con DM y patrón estacional (DME), pacientes sin patrón estacional (N-DME) y controles.

	n	Frecuencias genotípicas (%)			Frecuencias alélicas (%)	
		T102/T102	T102/C102	C102/C102	T102	C102
<b>Depresión Mayor (DM)</b>	159	35 (22,0)	81 (50,9)	43 (27,1)	151 (47,5)	167 (52,5)
<b>DME</b>	41	2 (4,9)	28 (68,3)	11 (26,8)	32 (39,0)	50 (61,0)
<b>N-DME</b>	118	33 (28,0)	53 (44,9)	32 (27,1)	119 (50,4)	117 (49,6)
<b>Controles</b>	164	30 (17,9)	81 (49,3)	53 (32,8)	141 (42,9)	187 (57,1)

DM vs Controles; *genotípicas*:  $\chi^2 = 1,35$ ,  $P = 0,509$ ; *alélicas*:  $\chi^2 = 1,32$ ,  $P = 0,251$ .

DME vs N-DME; *genotípicas*:  $\chi^2 = 10,63$ ,  $P = 0,004$ ; *alélicas*:  $\chi^2 = 3,17$ ,  $P = 0,04$ .

DME vs Controles; *genotípicas*:  $\chi^2 = 6,3$ ,  $P = 0,04$ ; *alélicas*:  $\chi^2 = 0,42$ ,  $P = 0,51$ .

**Tabla 4.** Distribución de las variables clínicas y demográficas en el grupo de pacientes con depresión mayor y patrón estacional (DME) y sin patrón estacional (N-DME).

	DME (n = 41)	N-DME (n = 118)	P
	<b>Porcentaje</b>		
<b>Sexo</b>	Hombres: 26,8% Mujeres: 73,2%	Hombres: 33,9% Mujeres: 66,1%	0,263
<b>*HF+</b>	43,9%	30,5%	0,087
<b>Síntomas psicóticos</b>	26,8%	28,8%	0,489
<b>Melancolía</b>	73,2%	55,1%	0,031
	<b>Media (DE)</b>		
<b>Edad de inicio</b>	34,34 (DE=11,88)	46,36 (DE =15,28)	0,000
<b>Hamilton Episodio Índice</b>	28,12 (DE =6,36)	25,46 (DE =5,09)	0,008
<b>Tentativas de suicidio</b>	0,61 (DE =1,16)	0,27 (DE =0,65)	0,022
<b>Duración del episodio</b>	5,00 (1,91)	7,92 (4,40)	0,000

\*HF+: al menos un familiar de primer grado afectado por depresión mayor, trastorno bipolar o esquizofrenia.

El hecho de que este subgrupo de pacientes con patrón estacional presente un perfil clínico significativamente diferente caracterizado por: i) una edad de inicio de la enfermedad más temprana; ii) episodios índices más severos; iii) un mayor número de tentativas de suicidio; iv) un mayor porcentaje de melancolía, así como v) episodios depresivos de menor duración, apoyarían la existencia de una heterogeneidad clínica y etiológica dentro del total del grupo de pacientes depresivos (Tabla 4).

Por otro lado, diferentes líneas de investigación sugieren que los factores genéticos podrían constituir un importan-

te determinante en el comportamiento suicida<sup>49</sup>. En este sentido, diferentes autores han sugerido que los factores genéticos podrían influir en la actividad serotoninérgica modulando, de alguna manera, el riesgo para cometer suicidio<sup>50-52</sup>. Recientes estudios de asociación genética han descrito la existencia de una relación entre ciertas variantes de genes candidatos de la vía serotoninérgica y el comportamiento suicida en pacientes con depresión mayor<sup>53-55</sup>. Estos estudios, así como los comentados anteriormente con respecto al patrón estacional, coinciden a la hora de considerar al gen del receptor 5-HT2A como un gen candidato que podría

representar un papel importante en la modulación de estas variables de severidad clínica asociadas a los episodios depresivos.

El análisis de este gen fue incluido en un estudio de asociación genética llevado a cabo por nuestro grupo en muestras de origen español<sup>46</sup>. El comportamiento suicida en la muestras se determinó revisando, por un lado, los historiales clínicos de los pacientes, por otro, la puntuación obtenida en el ítem 3 de la escala HDRS y, finalmente, por las respuestas a un cuestionario corto basado en la entrevista SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) aplicado a cada uno de los pacientes y, como mínimo, a dos familiares de primer grado<sup>56</sup>. La ideación suicida se definió cuando la puntuación en el ítem 3 de la escala HDRS era superior a uno. El intento de suicidio se definió como un acto autodestructivo en el que el paciente trató de poner fin a su vida y que, por tanto, necesitó de tratamiento médico en el hospital.

El análisis de los datos genéticos obtenidos para el polimorfismo 102-T/C mostró la existencia de diferencias significativas en la distribución alélica ( $\chi^2 = 4,13$ ; gl = 1; P = 0,04) y genotípica ( $\chi^2 = 6,19$ ; gl = 2; P = 0,04) entre los pacientes sin tentativas de suicidio y aquellos con tentativas de suicidio. La asociación aumentó cuando se consideró alelo C dominante: el 93,9% de los pacientes con tentativas eran portadores del alelo C *versus* el 73,8% observado entre los pacientes sin tentativas de suicidio ( $\chi^2 = 6,17$ ; gl = 1; P = 0,01; OR = 5,50 [95% CI: 1,18-35,20]).

Cuando se consideró una definición más amplia del comportamiento suicida, incluyendo no sólo los pacientes que presentaban intentos de suicidio sino también aquellos con ideación suicida (individuos que puntuaban 1 ó más en el ítem 3 de la escala de HDRS), se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las frecuencias genotípicas entre el grupo con comportamiento suicida definido ampliamente y el resto de pacientes ( $\chi^2 = 8,50$ ; gl = 2; P = 0,01). De nuevo, se encontró un exceso de portadores del alelo C en el subgrupo de pacientes con comportamiento suicida: 83,3% *vs*

66,6% ( $\chi^2 = 5,61$ ; gl = 1; P = 0,01; OR = 2,50 [95% CI: 1,08-5,80]). En conclusión, los resultados obtenidos confirman, en una muestra independiente y más numerosa, la asociación descrita por Du y col<sup>55</sup> entre el alelo C del gen del receptor 5-HT2A y el comportamiento suicida.

La posible influencia del diagnóstico categorial, del tamaño muestral, de problemas de estratificación étnica o simplemente la modesta contribución del gen de receptor 5-HT2A en el comportamiento suicida o el patrón estacional puede favorecer la aparición de asociaciones espúreas en nuestros estudios. Sin embargo, los datos aportados por Du y col<sup>55</sup> y estudios previos que muestran la relación entre el gen 5-HT2A y los trastornos afectivos estacionales<sup>42,57,58</sup> parecen indicar un efecto real, aunque limitado, de la variabilidad de este gen en el complejo fenotipo que representa la depresión mayor.

## FARMACOGENÉTICA Y DEPRESIÓN

El término farmacogenética, utilizado por primera vez por Vogel<sup>59</sup> y Motulsky<sup>60</sup>, hace referencia a la relación existente entre el perfil genético de un individuo y la respuesta clínica al tratamiento con un determinado fármaco. La farmacogenética supone el estudio de los factores genéticos que influyen sobre el modo en el que el fármaco actúa sobre el organismo (farmacodinamia), y de los factores genéticos que modulan la forma en la que el organismo actúa sobre el fármaco (farmacocinética).

En los últimos años algunos estudios han puesto de manifiesto la relación entre ciertas variantes de genes implicados en los mecanismos de acción de algunos psicofármacos, y la respuesta clínica del paciente a dichos tratamientos. Los primeros estudios controlados de farmacogenética en psiquiatría se desarrollaron a finales de los 90 sobre muestras de pacientes con esquizofrenia que habían sido tratados con el antipsicótico clozapina. En estos primeros estudios Arranz y col<sup>61</sup> pusieron de manifiesto la relación entre una variante del gen 5-HT2A (C102) y la mala respuesta clínica al tratamiento. Estudios posteriores, incluyendo el análisis de variantes genéticas de genes implicados

en la síntesis de otras moléculas diana para este fármaco (dopaminérgicos, serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos), han confirmado la utilidad de la farmacogenética en la predicción de la respuesta clínica al tratamiento para este antipsicótico<sup>62</sup>; en este estudio la capacidad predictiva de respuesta al tratamiento del amplio perfil genético individual manejado, alcanzaba valores del 76,6%. Actualmente, nueva variabilidad para distintos genes, entre los que se incluyen el 5-HT3A y 5-HT3B, está siendo analizada en relación a la respuesta a clozapina<sup>63</sup>.

De manera similar, en los tres últimos años se han llevado a cabo los primeros estudios de farmacogenética en pacientes afectados por depresión mayor. Estos primeros estudios se han basado en la respuesta clínica a antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). La molécula diana de estos antidepresivos es el transportador de serotonina (SERT), proteína localizada en la membrana presináptica. Los ISRS actuarían selectivamente sobre el transportador bloqueando su mecanismo de recaptación de serotonina del espacio intersináptico.

El gen 5-HTT, que codifica para el recaptador de serotonina, se localiza en el cromosoma 17q12 y presenta un polimorfismo en la zona promotora con dos variantes alélicas, la 528 y la 484. Según algunos estudios realizados "in vitro"<sup>64</sup> la presencia del alelo corto 484 parece determinar una menor expresión del gen, y en consecuencia, un menor número de transportadores de serotonina en la membrana neuronal.

Smeraldi y col<sup>65</sup>, basándose en una muestra de 102 pacientes diagnosticados de depresión mayor y tratados con fluvoxamina, mostraron que la respuesta clínica a las 6 semanas de tratamiento farmacológico era peor si el paciente era portador del alelo 484. Resultados similares fueron obtenidos por Zanardi y col<sup>66</sup> en una nueva muestra de enfermos depresivos tratados, en este caso, con paroxetina (Tabla 5).

Dentro de esta misma línea, Arias y col<sup>67,68</sup> han investigado recientemente la respuesta clínica al tratamiento con otro ISRS, el citalopram, en una muestra espa-

ñola de 131 pacientes diagnosticados de depresión mayor. En este estudio longitudinal a largo término, la respuesta clínica al tratamiento ha sido valorada cada 4 semanas y hasta el tercer mes mediante la escala de Hamilton de 21 ítems, y ha permitido establecer la categoría de remisión o ausencia de remisión en cada paciente al final de los tres meses (a diferencia de los estudios anteriores de más corto seguimiento) (Tabla 5).

Nuestros resultados han permitido establecer una relación clara entre el genotipo homocigoto 484/484 para el gen del recaptador de serotonina y la falta de remisión de un episodio depresivo tratado con Citalopram (OR = 3,23 [95% CI: 1,24-8,5];  $\chi^2$ : 7,29, P = 0,006), siendo el primer estudio longitudinal que valora remisión del episodio depresivo y genotipo de riesgo para el mencionado gen.

Otros genes implicados en el sistema serotoninérgico han sido estudiados más recientemente en relación a la respuesta al tratamiento con fármacos ISRSs (Tabla 6). Serreti y colaboradores<sup>69,70</sup> han descrito un posible efecto del genotipo A/A del gen de la triptófano hidroxilasa con una peor o más lenta respuesta a corto plazo al tratamiento con fluvoxamina y paroxetina en pacientes con trastornos afectivos. Resultados recientes de Arias y col<sup>71</sup> han descrito un posible efecto, quizás de tipo aditivo, con respecto al gen del SERT, y al genotipo G/G del polimorfismo -1018G/C localizado en la zona promotora del gen del receptor 5HT1A. Este gen se perfila como un gen de alto interés debido a la función reguladora que parece ejercer sobre la acción de los SSRI y sobre el metabolismo de la neurona presináptica. Estudios posteriores deberán profundizar en estos efectos aditivos, no sólo sobre la respuesta al tratamiento a ISRSs, sino sobre su efecto como genotipo de riesgo en la génesis de síntomas depresivos graves frente a situaciones de estrés o demandantes de altos niveles de serotonina en el espacio intersináptico. La variación genética descrita hasta el momento en el gen 5HT1A no parece tener un efecto importante en la etiología de la depresión mayor<sup>72</sup>, pero nuevas mutaciones podrían ser descritas en los próximos años.

**Tabla 5.** Estudios farmacogenéticos desarrollados recientemente en trastornos afectivos (Depresión Mayor –DM- y Trastorno bipolar –BP-) basados en la variabilidad genética asociada al gen del receptor de serotonina (SERT) y la respuesta clínica, a corto y largo plazo, al tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs).

Autor	Muestra	Fármaco	Tiempo	Resultados
Smeraldi y col <sup>65</sup>	30 BP, 69 DM	Fluvoxamina	6 semanas	Mayor probabilidad de respuesta en individuos portadores del alelo <i>l</i> ( $p = 0,017$ )
Zanardi y col <sup>100</sup>	47 BP, 108 DM	Fluvoxamina	6 semanas	Mayor probabilidad de respuesta en individuos portadores del alelo <i>l</i> (todas las muestras, $p = 0,029$ ; sin pindolol, $p = 0,002$ )
Zanardi y col <sup>66</sup>	46 DM, 18 BP	Paroxetina	6 semanas	Asociación del alelo <i>s</i> con una respuesta más lenta y menos favorable ( $p < 0,001$ )
Pollock y col <sup>101</sup>	95 depresión “late-life”	Paroxetina	12 semanas	Asociación del alelo <i>s</i> con una respuesta más lenta ( $p = 0,028$ )
Kim y col <sup>102</sup>	120 DM Corea	Fluoxetina y paroxetina	6 semanas	Asociación del genotipo <i>s/s</i> con una mejor respuesta ( $p = 0,007$ )
Arias y col <sup>67,68</sup>	131 DM	Citalopram	12 semanas	Asociación del genotipo <i>s/s</i> con la falta de remisión a 12 semanas del episodio depresivo ( $p = 0,006$ )

**Tabla 6.** Implicación de la variabilidad genética asociada a genes del sistema serotoninérgico y dopaminérgico en la respuesta farmacológica a anti-depresivos selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) en trastornos afectivos (Depresión Mayor –DM- y Trastorno bipolar –BP-).

Autor	Genes	Muestras	Fármaco	Tiempo	Resultados
Serretti y col <sup>69</sup>	TPH	73 BP, 144 DM	Fluvoxamine	6 semanas	El genotipo A7A se asoció a un respuesta más lenta al tratamiento (no pindolol $p = 0,001$ )
Serretti y col <sup>70</sup>	TPH	34 BP, 87 DM	Paroxetine	6 semanas	El genotipo A/A se asoció a un respuesta más lenta al tratamiento (no pindolol $p = 0,011$ )
Serretti y col <sup>103</sup>	DRD2-DRD4	197 DM, 167BP	Fluoxetine and paroxetine	6 semanas	No asociación
Arias y col <sup>71</sup>	5-HT1A, SERT, MAOA, TPH	120 DM	Citalopram	12 semanas	Efecto aditivo del genotipo C/C (5-HT1A) y s/s (SERT) en la falta de respuesta y remisión de episodio depresivo



## CONCLUSIONES

Dentro de las aproximaciones cuantitativas a la genética de la depresión mayor, los estudios familiares y de gemelos constatan la importancia de los factores genéticos en el origen de estos trastornos. Muchos aspectos metodológicos han sido mejorados en los últimos años, desde las entrevistas diagnósticas hasta el tratamiento estadístico de los datos, que actualmente incorporan aspectos fundamentales de la epidemiología del trastorno como el riesgo diferencial por edad y sexo. Queda patente, en todos estos trabajos, que el riesgo para la depresión mayor aumenta con relación al número de genes compartidos con una persona afectada pero que, en términos genéticos y dados los riesgos diferenciales encontrados, existe también un cierto solapamiento entre ambos trastornos y la esquizofrenia. Estos datos hacen reflexionar sobre el significado del riesgo genético detectado en las familias y su especificidad. Quizá los estudios genéticos tengan que abandonar la definición categorial de los fenotipos y empezar a utilizar las dimensiones de la psicopatología para delimitar los verdaderos subgrupos biológicos y genéticos existentes en las psicosis funcionales. Esta metodología, aplicada<sup>2</sup> en los últimos años por diferentes equipos<sup>73-79</sup> puede abrir nuevos caminos sobre los que la epidemiología genética y la genética molecular puedan trabajar en estrecha relación en un futuro.

En definitiva, la comprensión de cualquier característica compleja del ser humano no será posible sin considerar simultáneamente el efecto de genes y ambiente, entendiendo este último en su sentido más amplio. La depresión es, sin duda, un complejo fenotipo, probablemente heterogéneo en su biología y en su etiología. Los estudios genéticos han contribuido a esclarecer algunos aspectos de esa heterogeneidad, pero todavía nos encontramos lejos de poder establecer las bases moleculares de la misma, aunque cierto grado de variabilidad genética en genes del sistema serotoninérgico parecen contribuir al riesgo para la enfermedad y para ciertos aspectos clínicos de la misma.

El hallazgo de nuevas variantes genéticas de riesgo nos remitirá, probablemente, a polimorfismos comunes y relativamente frecuentes en las poblaciones humanas, como es lógico esperar para trastornos tan prevalentes y consustanciales con la experiencia de la vida como son las depresiones. Ya hemos comentado la importancia de comprender las funciones de nuestro genoma en un contexto dinámico en el que genes y ambiente interaccionan continuamente a lo largo de la vida de la persona.

La pérdida del impulso más básico y primitivo, el de vivir, es una gran paradoja para cualquier especie animal. El mundo de las emociones en el ser humano ha sobrevivido en contextos familiares y culturales muy diversos y más o menos afortunados en los que siempre ha habido individuos que han sufrido, algunos de ellos manifestando este sufrimiento en forma de depresión.

Muchos epidemiólogos hablan, sin embargo, de la depresión como un trastorno de nuestro tiempo. Quizás la búsqueda actual de la felicidad basada en el pensamiento puramente cognitivo, en una sucesión de actos bien pensados, esté lejos de la verdadera naturaleza del hombre en el que pervive, además, un mundo emocional característico y compartido con otras especies. Ninguna función cerebral del ser humano que tenga que ver con el modo de sentir o percibir la realidad que le rodea, y sobre todo, de sentirse o percibirse a sí mismo, es ajena al proceso evolutivo de nuestra especie y a los genes sobre los que han operado los mecanismos de la selección natural. Algunos de esos genes quizá puedan ayudarnos un día a comprender por qué nos deprimimos, y en última instancia, a comprendernos a nosotros mismos.

### *Agradecimientos*

Mi gratitud a Bárbara Arias, Sergi Papiol y Mar Fatjó-Vilas por su ayuda en la recopilación y organización de la información incluida en el presente trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. RADKE-YARROW M, NOTTELMANN E, MARTÍNEZ P, BELMONT B. Young children of affectively ill

- parents a longitudinal study of psychosocial development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 68-77.
2. RISCH N, MERIKANGAS K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516-1517.
  3. TSUANG MT, FARAONE SV. The genetics of mood disorders. Johns Hopkins, Baltimore 1990.
  4. ANGST J. Zur aetiologie und nosologie endogener depressiver psychosen, In: Monographien aus der neurologie und psychiatrie. Springer-Verlag, Berlin 1966.
  5. PERRIS C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatrica Scand* 1966; 194: 15-44.
  6. GERSHON ES, HAMOVIT J, GUROFF JJ, DIBBLE E, LECKMAN JF, SCEERY W et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157-1167.
  7. TAYLOR MA, ABRAMS R, HAYMAN MA. The classification of affective disorders: a reassessment of the bipolar-unipolar dichotomy. *J Affect Disord* 1980; 2: 95-109.
  8. WEISSMAN MM, GERSHON ES, KIDD KK, PRUSOFF BA, LECKMAN JF, DIBBLE E et al. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:13-21.
  9. RICE J, REICH T, ANDREASEN N, ENDICOTT J, VAN EERDEWEGH M, FISHERMAN R et al. The familial transmission of bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 441-447.
  10. SHAM PC, JONES P, RUSSELL A, GILVARRY K, BEBBINGTON P, LEWIS S et al. Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell collaborative psychosis study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 466-473.
  11. VALLÉS V, VAN OS J, GUILLAMAT R, GUTIÉRREZ B, CAMPILLO M, GENTO P et al. Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res* 2000; 42: 83-90.
  12. MAIER W, LICHTERMANN D, MINGES J, HALLMAYER J, HEUN R, BENKERT O et al. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 871-883.
  13. CROW TJ. The demise of the kraepelinian binary system as a prelude to genetic advance, En: Genetic approaches to mental disorders. American psychopathological association series, Washington 1994.
  14. MENDLEWICZ J, RAINER JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic depressive illness. *Nature* 1977; 368: 327-329.
  15. VON KNORRING AL, CLONINGER CR, BOHMAN M, SIGVARDSSON S. An adoption study of depressive disorders and substance abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 943-950.
  16. CADORET RJ, O'GORMAN TW, HEYWOOD E, TROUGHTON E. Genetic and environmental factors in major depression. *J Affect Disord* 1985; 9: 155-164.
  17. WENDER PH, KETY SS, ROSENTHAL D, SCHULSINGER F, ORTMANN J, LUNDE I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 923-929.
  18. SULLIVAN TF, NEALE MC, KENDLER KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552-1562.
  19. CARDNO AG, MARSHALL EJ, COID B, MACDONALD AM, RIBCHESTER TR, DAVIES NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:162-168.
  20. KENDLER KS, PRESCOTT CA. A population-based twin study of life time major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:39-44.
  21. KENDLER KS, GARDNER CO. Monozygotic twins discordant for major depression: a preliminary exploration of the role of environmental experiences in the aetiology and course of illness. *Psychol Med* 2001; 31:411-423.
  22. KENDLER KS, GARDNER CO, NEALE MC, PRESCOTT CA. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med* 2001; 31: 605-616.
  23. BIVER F, LOTSTRA F, MONCLUS M, WIKLER D, DAMHAUT P, MENDLEWICZ J et al. Sex difference in 5HT2 receptor in the living human brain. *Neurosci Lett* 1996; 204: 25-28.
  24. GUTIÉRREZ B, FAÑANÁS L, ARRANZ MJ, VALLÉS V, GUILLAMAT R, VAN OS J et al. Allelic association analysis of the 5-HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neurosci Lett* 1996; 212: 65-67.

25. Fañanás L, Saiz J, Eds. Manual de introducción a la genética en psiquiatría. Ed. Masson, 2000.
26. BALCIUNENE J, YUAN QP, ENGSTROM C, LINDBLAD K, NYLANDER PO, SUNDVALL M et al. Linkage analysis of candidate loci in families with recurrent major depression. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 162-168.
27. WILSON AF, TANNA VL, WINOKUR G, ELSTON RC, HILL EM. Linkage analysis of depression spectrum disease. *Biol Psychiatry* 1989; 26: 163-175.
28. LIM LC, GURLING H, CURTIS D, BRYNJOLFSSON J, PTURSSON H, GILL M. Linkage between tyrosine hydroxylase gene and affective disorder cannot be excluded in two of six pedigrees. *Am J Med Genet* 1993; 48: 223-228.
29. KAWADA Y, HATTORI M, FUKUDA R, ARAI H, INOUE R, NANKO S. No evidence of linkage or association between tyrosine hydroxylase gene and affective disorders. *J Affect Disord* 1995; 34: 89-94.
30. SERRETTI A, MACCIARDI F, CUSIN C, LATTUADA E, SOUERY D, LIPP O et al. Linkage of mood disorders with D2, D3 and TH genes: a multicenter study. *J Affect Disord* 2000; 58: 51-61.
31. VAN PRAAG HM. Depression, suicide and serotonin metabolism in the brain. En: Post RM; Ballenger JC, eds. *Neurobiology of Mood Disorders*, vol 1. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1984; 601-618.
32. MELTZER HY, LOWY MT. The serotonin hypothesis of depression. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*, New York, NY; 1987; 513-526.
33. STANLEY M, MANN JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983; 1: 214-216.
34. MANN JJ, STANLEY M, MCBRIDE PA, MCEWEN BS. Increased serotonin, and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 10: 30-46.
35. GOLDEN RN, GILMORE JH, CORRIGAN MHN et al. Serotonin, suicide, and aggression: clinical studies. *J Clin Psychiatry* 1983; 52 (12, Suppl): 61-69.
36. MOLLER SE, KIRK L, BRANDRUP E et al. Tryptophan availability in endogenous depression: relation to efficacy of L-tryptophan treatment. En: *Advances in Biol Psychiatry* 1983; 10: 30-46.
37. QUINTANA J. Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression: clinical, therapeutic and biological correlations. *J Affect Disord* 1992; 24: 55-62.
38. BRILEY MS, LANGER SZ, RAISMAN R, SECHTER D, ZARIFIAN E. Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 1980; 209: 303-305.
39. PAUL SM, REHAVI M, SKOLNICK P, BALLENGER JC, GOODWIN FK. Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin transporter. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1315-1317.
40. NEMEROFF CB, KNIGHT DL, KRISHNAN RR, SLOTKIN TA, BISSETTE G, MELVILLE ML et al. Marked reduction in the number of platelet-tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 919-923.
41. DELGADO PL, CHARNEY DS, PRICE LH, AGHAJANIAN GK, LANDIS H, HENINGER GR et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced reversion by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-418.
42. ENOCH MA, GOLDMAN D, BARNETT R, SHER L, MAZZANTI CM, ROSENTHAL NE. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism, -1438G/A. *Mol Psychiatry* 1998; 4: 89-92.
43. ROSENTHAL NE, MAZZANTI CM, BARNETT RL, HARDING TA, TURNER EH, LAM GK et al. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 175-177.
44. SPURLOCK G, HEOLS A, HOLMANS P, WILLIAMS J, D'SOUZA UM, CARDNO A et al. A family based association study of T102C polymorphism in 5-HT<sub>2A</sub> and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 42-49.
45. ARIAS B, GUTIÉRREZ B, PINTOR L, GASTÓ C, FAÑANÁS L. Variability in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 239-242.
46. ARIAS B, GASTÓ C, CATALÁN R, GUTIÉRREZ B, PINTOR L, FAÑANÁS L. The 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene 102T/C polymorphism is associated with suicidal behavior in depressed patients. *Am J Med Genet. Neuropsychiatr Genet* 2001; 105: 801-804.

47. SPITZER RL, WILLIAMS JBW, GIBBON M, FIRST MB. Structured clinical interview for DSM-III-R. Washington DC: American Psychiatric Press. 1990.
48. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 23: 51-56.
49. STATHAM DJ, HEATH AC, MADDEN PAF, BUCHOLZ KK, BIERUT L, DINWIDDIE SH. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998; 28: 839-855.
50. ARANGO C, ERNSBERGELR P, MARZUK PM. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1038-1047.
51. HRDINA PD, DEMETER E, VU TB, SOTONYI P, PALKOVITS M. 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in brain of antidepressants-free suicide victims/depressive: increase in the 5-HT<sub>2</sub> sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993; 614: 37-44.
52. HRDINA PD, BAKISH D, RAVINDRAN A, CHUDZIK J, CAVAZZONI P, LAPIERRE YD. Serotonergic markers in platelet of patients with major depression: up-regulation of 5-HT<sub>2</sub> receptors. *J Psychiatry Neurosci* 1995; 20: 11-19.
53. MANN JJ, MALONE KM, NIELSEN DA, GOLDMAN D, ERDOS J, GELENTER J. Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behaviour in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1451-1453.
54. DU L, FALUDI G, PALKOVITS M, DEMETER E, BAKISH D, LAPIERRE YD et al. Frequency of long allele in serotonin transporter is increased in depressed suicide victims. *Biol Psychiatry* 1999; 46:196-201.
55. DU L, BAKISH D, LAPIERRE YD, RAVINDRAN AV, HRDINA, PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 56-60.
56. ENDICOTT J, SPITZER RL. A diagnostic interview: the Schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 837-844.
57. OHARA K, NAGAI M, TOSHIO T, KUNIHICO T, SUZUKI Y, OHARA, K. 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene promoter polymorphism -1438G/A and mood disorders. *NeuroReport* 1998; 9: 1139-1141.
58. OZAKI N, ROSENTHAL NE, PESONEN U, LAPPALAINEN J, FELDAMAN-NAIM S, SCHWARTZ PJ et al. Two naturally occurring amino acid substitutions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor: similar prevalence inpatients with seasonal affective disorder and controls. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1267-1272.
59. VOGEL F. Moderne probleme der Humangenetik. *Ergebn Inn Med Kinderhel* 1959; 12: 52-125.
60. MOTULSKY AG. Drugs reactions, enzymes and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835-837.
61. ARRANZ MJ, COLLIER DA, SODHI M, BALL D, ROBERTS G, PRICE J et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Lancet* 1995; 346: 281-282.
62. ARRANZ MJ, MUNRO J, BIRKETT J, BOLONNA A, MANCAMA D, SODHI M et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615-1616.
63. GUTIÉRREZ B, ARRANZ MJ, HUEZO-DIAZ P, DEMPSTER D, MATTHIASSEN P, TRAVIS M et al. Novel mutations in 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>3B</sub> receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr Res* 2002 (en prensa).
64. LESCH KP, BENDEL D, HEILS A, SABOL SZ, GREENBERG BD, PETRI S et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-1531.
65. SMERALDI E, ZANARDI R, BENEDETTI F, DI BELLA D, PEREZ J, CATALANO M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-511.
66. ZANARDI R, BENEDETTI F, DI BELLA D, CATALANO M, SMERALDI E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 105-107.
67. ARIAS B, GASTÓ C, CATALÁN R, GUTIÉRREZ B, IMAZ ML, PINTOR L et al. Variation in the serotonin transporter gene and clinical response to citalopram in major depression. *Am J Med Genet* 2000; 96: 536.
68. ARIAS B, CATALÁN R, GASTÓ C, GUTIÉRREZ B, FAÑANÁS L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients in a three months follow-up study. *Int J Psychofarmacol* (en consideración editorial).
69. SERRETTI A, ZANARDI R, ROSSINI D, CUSIN C, LILLI R, SMERALDI E. Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter

- genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 586-592.
70. SERRETTI A, ZANARDI R, CUSIN C, ROSSINI D, LORENZI C, SMERALDI E. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 375-380.
  71. ARIAS B, CATALÁN R, GASTÓ C, GUTIÉRREZ B, FAÑANÁS L. Association between serotonergic genes (SERT, TPH, MAOA, 5-HT1A) and clinical remission in major depression after long-term treatment with citalopram. *Am J Med Genet* 2002; 144:751.
  72. ARIAS B, ARRANZ MJ, GASTÓ C, CATALÁN R, PINTOR L, GUTIÉRREZ B et al. Analysis of structural polymorphisms and C-1018G promoter variant of the 5-HT1A receptor gene as putative risk factor in major depression. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 930-931.
  73. PERALTA V, DE LEÓN J, CUESTA M. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 335-343.
  74. PERALTA V, CUESTA MJ. Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathology* 2000; 33: 252-258.
  75. VAN OS J, FAHY TA, JONES P, HARVEY I, SHAM P, LEWIS S et al. Psychopathological syndromes in the functional psychoses: associations with course and outcome. *Psychol Med* 1996; 26: 161-176.
  76. VAN OS J, GILVARRY C, BALE R, VAN HORN E, TATTAN T, WHITE I. A comparison of the utility of dimensional and categorical representations of psychosis. UK700 Group. *Psychol Med* 1999; 29: 595-606.
  77. CUESTA MJ, PERALTA V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. *Schizophrenia Res* 2001; 52: 215-29.
  78. WICKHAM HD, WALSH C, ASHERSON P, OWEN MJ, MCGUFFIN P, MURRAY RM et al. Clinical dimensions in schizophrenic families. *Schizophrenia Res* 2001; 49 (1-2): 80-80.
  79. ROSA A, FAÑANÁS L, CUESTA MJ, PERALTA V, SHAM PC. 1q21-q22 locus is associated with susceptibility to the reality-distortion syndrome of schizophrenia spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2002; 114: 516-518.
  80. FRISCH A, POSTILNICK D, ROCKAH R, MICHAELOVSKY E, POSTILNICK S, BIRMAN E et al. Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 389-392.
  81. DIKEOS DG, PAPADIMITRIOU GN, KARADIMA G, AVRAMOPOULOS D, DASKALOPOULOU EG, STEFANIS CN. No evidence of association between the TPH gen and affective disorders. *Am J Med Genet* 2000; 96: 499 (Personal communication).
  82. OGILVIE A D, BATTERSBY S, BUBB VJ, FINK G, HARMAR AJ, GOODWIM GM et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347: 731-733.
  83. COLLIER DA, STOBER G, LI T, HEILS A, CATALANO M, DI BELLA D et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453-460.
  84. HOEHE M R, WENDEL B, GRUNEWALD I, CHIARONI P, LEVY N, MORRIS-ROSENDAHL D et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81: 1-3.
  85. FURLONG RA, HO L, WALSH C, RUBINSZTEIN JS, JAIN S, PAYKEL E et al. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81: 58-63.
  86. OHARA K, NAGAI M, TSUKAMOTO T, TANI K, SUZUKI Y. Functional polymorphism in the serotonin transporter promoter at the SLC6A4 locus and mood disorders. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 550-554.
  87. GUTIÉRREZ B, PINTOR L, GASTO C, ROSA A, BERTRANPETIT J, VIETA E et al. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Human Genetics* 1998; 103: 319-322.
  88. SERRETTI A, LILLI R, LORENZI C, LATTUADA E, SMERALDI E. Serotonin-2C and serotonin-1A receptor genes are not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *Am J Med Genet* 2000; 96: 161-166.
  89. LERER B, MENDLEWICZ J. Variability of 5-HT2C receptor Cys23Ser polymorphism in european populations and vulnerability to affective disorder. *Am J of Med Genet* 2000; 96: 484 (Personal communication).
  90. ARIAS B, COLLIER DA, PINTOR L, GUTIÉRREZ B, GASTÓ C, CATALÁN, R et al. Genetic variation of the 5-HT2C receptor gene and risk for major depression: an association study. *Am J Med Genet* 2000; 96: 497.

91. BIRKETT JT, ARRANZ MJ, MUNRO J, OSBOURN S, KERWIN R, COLLIER DA. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *NeuroReport* 2000; 11: 2017-2020.
92. ARIAS B, COLLIER DA, GUTIÉRREZ B, PINTOR L, GASTÓ C, FAÑANÁS L. Genetic variation of the 5-HT5A receptor gene does not increase the risk for major affective disorders. *Neurosci Lett* 2001; 303:111-114.
93. ORUC L, VERHEYEN GR, FURAC I, JAKOVljeVIC M, IVEZIC S, RAEYMAEKERS P et al. Analysis of the tyrosins hydroxilase and dopamine D4 receptor genes in a croatian sample of bipolar I and unipolar patients. *Am J Med Genet* 1997; 74: 176-178.
94. SERRETTI A, MACCIARDI F, VERGA M, CUSIN C, PEDRINI S, SMERALDI E. Tyrosine hydroxylase gene associated with depressive symptomatology in mood disorder. *Am J Med Genet* 1998; 81: 127-130.
95. ROSA A, ARIAS B, GUTIÉRREZ B, PINTOR L, GASTÓ C, PAPIOL S. Genetic variation of genes involved in dopaminergic neurotransmission (COMT and TH) and risk for major depression. *Am J Med Genet* 2000; 96: 500.
96. MANKI H, KANBA S, MURAMATSU T, HIGUCHI S, SUZUKI E, MATSUSHITA S et al. Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *J Affect Disord* 1996; 40: 7-13.
97. HO LW, FURLONG RA, RUBINSZTEIN JS, WALSH C, PAYKEL ES, RUBINSZTEIN DC. Genetic association with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 36-42.
98. PAPANIMITRIOU GN, KARADIMA G, DIKEOS DG, DASKALOPOULOU EG, AVRAMAPOULOS D, STEFANIS CN. GABRB3 gene locus in affective disorders: and association study. *Am J Med Genet* 2000; 96: 498.
99. LIN S, JIANG S, WU X, QIAN Y, WANG D, TANG G. Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am J Med Genet* 2000; 96:12-14.
100. ZANARDI R, SERRETTI A, ROSSINI D, FRANCHINI L, CUSIN C, LATTUADA E. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and non delusional depression. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 323-30.
101. POLLOCK BG, FERRELL RE, MULSANT BH, MAZUMDAR S, MILLER M, SWEET RH et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587-90.
102. KIM DK, LIM SW, LEE S, SOHN SE, KIM S, HAHN CG et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport* 2000; 11: 215-217.
103. SERRETTI A, ZANARDI R, CUSIN C, ROSSINI D, LILLI R, LORENZI C et al. No association between dopamine D2 and D4 receptor gene variants and antidepressant activity of two selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychiatry Res* 2001; 104:195-203.
104. NURNBERGER JI, GERSHON ES. Genetics. En: *Handbook of affective disorders*, Churchill Livingstone, New York. 1992: 131-148.