Interacción entre las variantes del gen BDNF y de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4, con el desarrollo del Trastorno Depresivo Mayor en 171 pacientes de la Clínica Monserrat y la Clínica Inmaculada en Bogotá D.C.

Sonia Daniela Rodríguez Idárraga María Claudia Lattig Matiz***

*Estudiante de Microbiología – Departamento de Ciencias Biológicas (Facultad de Ciencias) Universidad de los Andes.

**Profesor Asociado – Departamento de Ciencias Biológicas (Facultad de Ciencias), Universidad de los Andes.

Resumen

El trastorno depresivo mayor es una enfermedad compleja que presenta un componente psicosocial y genético, mostrando una heredabilidad del 40%-50%. Este trastorno es recurrente, padeciéndolo uno de cada diez adultos en el mundo; en Colombia su prevalencia a lo largo de la vida se encuentra alrededor del 16% en hombres y 18% en mujeres. Además de que el TDM afecta la calidad de vida de las personas que lo manifiestan, se debe prestar especial atención puesto que estas personas poseen cuatro veces más riesgo de tener pensamientos suicidas. Entre los genes más estudiados para esta enfermedad se encuentra el gen SLC6A4 (transportador de serotonina), en donde su región 5-HTTLPR es de alta importancia, puesto que sus dos variables conocidas (short y long) se asocian con la eficiencia de transcripción del gen; de igual manera, los alelos del gen BDNF (val y met) influyen en los niveles de expresión del factor neurotrófico del cerebro. Por tanto, este análisis dado con 171 pacientes de la Clínica Monserrat y Clínica Inmaculada de Bogotá D.C., demuestran una asociación importante entre el trastorno depresivo mayor con factores estresores como la angustia y el abuso sexual infantil, así como una alta correlacción con el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno distímico.

Abstract

Major depressive disorder is a complex disease that presents a psychosocial and genetic component, showing heritability of 40% -50%. This disorder is recurrent, one out of every ten adults in the world suffer from MDD; in Colombia its prevalence throughout life is around 16% in men and 18% in women. In addition to the issues related to quality of life that MDD patience face, special attention must be paid to these individuals for they are four times more likely to have suicidal thoughts when compared to individuals without MDD. Among the most studied genes for this disease is the SLC6A4 gene (serotonin transporter), where its 5-HTTLPR region is of high importance, since its two known variables (short and long) are associated with the transcription efficiency of the gene; likewise, alleles of the BDNF gene (val and met) influence the levels of expression of the brain derived neurotrophic factor. Therefore, this analysis with 171 patients from Clínica Monserrat and Clínica Inmaculada of Bogotá DC, demonstrates an important association between major depressive disorder with stressors such as anguish and child sexual abuse, as well as a high correlation with the disorder of generalized anxiety and dysthymic disorder.

INTRODUCCIÓN

Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por patrones psicosociales, los cuales afectan las interacciones de las personas que lo presentan con su entorno (Gaviria, 2015). Según Perez y colaboradores (2017), este trastorno es padecido por uno de cada diez adultos en el mundo, es decir, aproximadamente 350 millones de personas, de las cuales el 60% no reciben un tratamiento adecuado. En Colombia, el Ministerio de Salud reportó en el año 2015 que su prevalencia a lo largo de la vida para las personas entre los 18-44 años es del 12% en hombres y 19.3% en mujeres; mientras que se presenta en un 14.9% en hombres y del 22.2% en mujeres para las personas mayores a los 45 años. Entre los síntomas principales, el TDM se caracteriza por una tristeza profunda junto con una pérdida de interés, además de distintos síntomas emocionales, cognitivos y comportamentales de forma recurrente (por al menos dos semanas), los cuales pueden llevar a pensamientos de suicidio, de manera tal que las personas que padecen este trastorno presentan cuatro veces más riesgo que la población general (Gómez., & González; 2015).

Se ha observado que el TDM puede afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes que la presentan, es decir, da lugar a diferentes síntomas que afectan el funcionamiento diario de las personas, causando así enfermedades como artritis, hipertensión y diabetes (Lin, et al; 2014). Además de esto, el trastorno depresivo mayor puede afectar las relaciones interpersonales de las personas que lo padecen, presentando dificultades al establecer o mantener relaciones sociales, de manera tal que tienden a aumentar los problemas conflictivos tanto en su entorno familiar como en su convivencia social (Gaviria; 2015). Por consiguiente, el trastorno depresivo mayor se ha reportado como uno de los desórdentes mentales más comunes, llegando a ser la tercera enfermedad con mayor prevalencia en el mundo, después de infecciones respiratorias, enfermedades diarréicas y afecciones durante el periodo perinatal, según el Global Burden of Disease en el año 2000 (Ferrari, *et al*; 2013); también, el trastorno depresivo mayor ha sido ha sido clasificado como la principal causa de discapacidad mundial (Mingote A., *et al*; 2009).

De igual forma, el TDM se ha clasificado como una enfermedad compleja, es decir, que presenta un componente psicosocial (o ambiental) y un componente biológico (o genético); teniendo en cuenta que su tasa de heredabilidad se estima alrededor del 40% (Flint, Kendler; 2014), lo cual se ha podido demostrar en investigaciones con gemelos, quienes presentan el mismo componente genético entre las causas de la enfermedad (Wender *et al*, como se citó en Rojas y colaboradores; 2015). No obstante, a pesar de estos estudios no se ha aclarado la base molecular de la herencia del TDM, por lo cual se han propuesto diferentes genes de riesgo para esta enfermedad como son los genes SLC6A4 y BDNF, involucrados en la ruta serotoninérgica y la ruta neurotrófica, respectivamente.

Influencia de los factores ambientales en el trastorno depresivo mayor

Como enfermedad multifactorial, el trastorno depresivo mayor puede producirse a razón de distintos factores psicosociales y ambientales tales como el entorno social, educativo, laboral, entre otros. Se ha observado que en los adolescentes y jóvenes el ambiente social juega un importante factor de estrés, que se puede presentar a causa de búsqueda de aprobación, competitividad y desempeño académico (Rueda, *et al*; 2008); esto, a su vez se relaciona con el consumo de drogas, la fobia social y el suicido (Williams y Galliher, 2006), los cuales son importantes aspectos que llevan al desarrollo de la depresión mayor. En las mujeres, el ánimo depresivo es una de las principales causas de los problemas de salud (Barra, *et al*; 2005).

En Colombia, una de las principales causas son los conflictos dados en el ambiente social presentados en la infancia (Urrego, como se citó en Londoño y colaboradores; 2010); de esta manera, aproximadamente el 23% de las personas expuestas a eventos de trauma desarrollan a largo plazo distintos trastornos de estrés postraumático (Gaborit, como se citó en Londoño y colaboradores; 2010). Así, algunos individuos suelen presentar depresión a causa de distintos factores estresores de su vida diaria, sin embargo, en algunas ocasiones los síntomas se manifiestan sin razón o causa definida, que se atribuyen a eventos dados en la infancia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el contexto ambiental puede influir fuertemente en el trastorno depresivo mayor, causado por factores cotidianos como aquellos dados en etapas de la infancia y adolescencia. Por tanto, para aquellos estudios llevados a cabo en un país como Colombia es de relevancia investigar todos los diversos factores que se pueden presentar debido al contexto de violencia, inseguridad social e inestabilidad laboral y económica, etc., que se presenta en el país (Londoño, *et al*; 2010).

Región polimórfica 5-HTTLPR del gen SL6CA4

Uno de los genes más estudiados es el SLC6A4 (transportador de serotonina), localizado en el brazo largo del cromosoma 17 en la posición 11.2, compuesto por 14 exones, con alrededor de 40kb. La secuencia del transcrito puede producir una proteína de alrededor de 630 diferentes aminoácidos, con 12 dominios transmembranales (Murphy, D., & Moya, P, 2011). Además de encontrarse involucrado en la vía serotoninérgica, este gen presenta asociación entre sus distintos polimorfismos con la depresión. Dentro de este, la región 5-HTTLPR es una de las más estudiadas, que consiste en un INDEL de aproximadamente 44bp encontrado en la región promotora del gen (Cervilla, *et al*; 2006). La variante corta (alelo s o short) y variante larga (alelo l o long) se encuentran relacionadas con la eficiencia de transcripción del gen, es decir, están involucradas en la expresión del transportador de serotonina al cerebro.

Como se sabe, la serotonina es un neurotrasmisor y neuromodulador producido a partir del triptófano, y es fundamental para la modulación del comportamiento social, emocional, y distintas funciones fisiológicas (Berger, et al; 2009). La liberación de serotonina en los terminales sinápticos se produce por medio de la exocitosis de pequeñas vesículas, y se activa

mediante impulsos simples o de baja frecuencia, de manera tal que su concentración se relaciona de manera directamente proporcional con la reducción del estrés; por el contrario, aumentos en los impulsos o de alta frecuencia, produce una depresión sináptica. Es interesante observar que el número de neuronas serotonérgicas es pequeño comparado al total de neuronas del sistema nervioso, sin embargo, estas controlan una gran diversidad de funciones en el cuerpo humano (Trueta. C. y Cercós, M.; 2012).

Así, pacientes diagnosticados con TDM que tengan la variante short, mostrarán una peor respuesta al tratamiento antidepresivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Rojas, et al; 2015). Como lo menciona Gaviria (2015), distintos estudios sugieren que aquellos pacientes que presentan la variante short, manifiestan en mayor medida los síntomas depresivos (a comparación de los pacientes con variante long), mayor tasa de depresión diagnosticable, y además, mayor probabilidad de suicido. Esto puede darse a causa de la reducción en la recaptación de serotonina, que se produce por la expresión funcional menor del gen SCL6A4, al presentarse el alelo corto.

Polimorfismo Val66Met del gen BDNF

Entre los genes que se asocian al trastorno depresivo mayor, uno de los más estudiados es el gen BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro), que se involucra en la vía neurotrófica al controlar la producción de la proteína de su mismo nombre; además, de unirse y activar TrkB, un receptor de tropomiosina quinasa B, para que se logre diferenciar las distintas células nerviosas cerebrales. Esta proteína BDNF es caracterizada por actuar como un factor de crecimiento, puesto que está clasificado dentro de las neurotrofinas relacionadas al factor de crecimiento nervioso al encontrarse activa en las conexiones entre las neuronas o sinapsis. Así, distintos estudios demuestran su importancia en el desarrollo del sistema nervioso, de manera tal que BDNF promueve la supervivencia de las neuronas, y además, desempeña un papel en el crecimiento, diferenciación y mantenimiento de estas células (Genetics Home Reference, NIH).

Por tanto, se ha estudiado al gen BDNF como un agente para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, puesto que su funcionamiento podría involucrarse en el mecanismo de acción de medicamentos psicotrópicos, además de ser necesario para la acción de diversos medicamentos antidepresivos. De esta manera, se ha observado que los medicamentos antidepresivos incrementan la expresión de BDNF en el hipocampo, caso contrario ocurre cuando la expresión del mRNA del gen BDNF decrece debido a la acumulación de glucocorticoides en esta región del cerebro, en donde esta secreción se conoce como la principal expresión de respuesta al estrés (Stolerman, I; 2010). Esta acumulación de cortisol y estrés son causales principales de la depresión mayor.

El gen BDNF se localiza en el brazo pequeño del cromosoma 11, en la posición 14.1. El polimorfismo que se presenta en este gen se caracteriza por la variación de un aminoácido, donde se reemplaza valina por metionina en la posición 66, lo que impide el funcionamiento de la proteína; es decir, que la acción antidepresiva producida por el incremento del gen

BDNF en el cerebro se ve bloqueada, y por tanto, la sustitución Val66Met está implicada en el desarrollo del trastorno depresivo mayor. De hecho, Castañeda y colaboradores (2010, p.1) mencionan "los niveles séricos del BDNF se encuentran disminuidos en pacientes con TDM" e "incrementan después de aplicarse tratamiento con antidepresivos", también, reportan que "la administración exógena del BDNF potencializa la fuerza sináptica y la arborización de neuronas corticales e hipocampales".

OBJETIVOS

El presente estudio busca proporcionar información que permita entender la relacion entre las variantes short y long de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4, así como la sustitución Val66Met del gen BDNF, con el desarrollo del trastorno depresivo mayor. De esta manera, se pretende dar una aproximación a la interpretación de los resultados de genotipificación, teniendo en cuenta las características particulares que presentan un grupo de 171 pacientes con trastorno depresivo mayor, de la Clínica Monserrat y la Clínica Inmaculada de Bogotá. D.C., Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

El presente estudio fue avalado previamente por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Los Andes mediante el Acta 165 de 2012 para el proyecto denominado "Una aproximación a los trastornos unipolares del estado de ánimo y ansiedad desde su componente psicosocial (esquemas, sucesos vitales, sucesos menores y su componente genético)". Adicional a este, se dio la aprobación mediante el Acta 312 de 2014, para el proyecto nombrado "Estrés percibido y marcadores genéticos en el trastorno depresivo mayor".

Se obtuvo la participación de 171 individuos diagnosticados con trastorno depresivo mayor por el equipo psiquiatra de la Clínica Monserrat y la Clínica Inmaculada de la ciudad de Bogotá D.C., Colombia, e integrados de manera voluntaria. El diagnóstico se corroboró por medio de la aplicación de la prueba MINI, hecho por psicólogos del equipo de trabajo, que incluyó el diagnóstico de los principales trastornos psiquiátricos (Trastorno depresivo mayor, Trastorno distímico, Trastorno de angustia, Agorafobia, Fobia social y Trastorno de ansiedad generalizada). De igual manera, los participantes realizaron una serie de pruebas de diagnóstico psicológico y cuestionarios personales, aplicados por psicólogos del equipo de trabajo de la Universidad de Los Andes.

Para el grupo control se buscaron personas de la población general colombiana, mayores de 18 años, sin diagnóstico de TDM. Durante su escogencia se hizo un apareamiento con los individuos que padecían el TDM, con base en las características de sexo, escolaridad y edad. Para esta última se acordó usar un intervalo que no difieriera en más de diez años con la edad del paciente. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado y se les hizo un

diagnóstico por medio de la prueba MINI, que fue implementada como criterio principal para la elección del grupo control. Además, se aplicaron cuatro cuestionarios: (1) Escala de sucesos vitales (ESV), que cuantifica eventos estresores recientes y la percepción como positivos y negativos, al igual que una escala de estrés; (2) Inventario de depresión (IDER), que presenta propiedades psicométricas para el análisis del componente de afectividad negativa; (3) STAI-A y STAI-B, enfocados en la detección y análisis de sentimientos frecuentes asociados al componente de afectividad negativa en la ansiedad; (4) BDI-II, el cual analiza pensamientos asociados a un estado depresivo (Gaviria, 2015, p.8).

Toma de muestras, extracción y genotipificación de ADN

La extracción y genotipificación fue previamente realizada por el grupo de investigación, como lo describe Gaviria y colaboradores (2015, p.8)

Revisión de literatura enfocada en el gen BDNF, y en la región 5-HTTLPR del gen SCL6A4

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, centrada en la región 5-HTTLPR del gen SCL6A4, esto mismo se hizo para el gen BDNF, con el fin de la elección de variantes a genotipificar. Este análisis se basó en la influencia del gen SLC6A4 y del gen BDNF en el trastorno depresivo mayor asociada a su ruta metabólica. Así mismo, se hizo una revisión sistemática de literatura para analizar la interacción gen-ambiente para la región 5-HTTLPR de gen SLC64 y para el gen BDNF.

Análisis de resultados

El software RStudio (RStudio Team.; 2018), así como el software Minitab 18 (Minitab Inc.; 2018), se implementaron para el análisis estadístico de los datos. Primero, se verificó que los genotipos seleccionados siguieran el equilibrio de Hardy-Weinberg. Posteriormente se realizaron análisis de contingencia con el Test de Fisher para analizar cada variable cualitativa; el análisis de interacción se hizo por medio del coeficiente V de Cramer y de los valores de Odds Ratio para cada categoría evaluada, junto con las variantes genéticas analizadas.

RESULTADOS

Características poblacionales

Se tenían datos de un total de 171 pacientes con TDM de la Clínica Monserrate y la Clínica Inmaculada, así como 171 controles de la población de la ciudad de Bogotá que participaron voluntariamente en el presente trabajo. Las características demográficas de los individuos pueden observarse en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas en el grupo de casos y el grupo de controles.

	CASOS	CONTROLES
Promedio de edad (años)	34,62	36,2
Sexo Femenino	35,43	35,7
Sexo Masculino	33	38,11

De igual manera, se reporta un mayor número de casos y controles para el sexo femenino, esto se puede observar en la Figura 1. Los análisis bioestadísticos demuestran independencia entre ambos sexos, con un p value = 0,15.

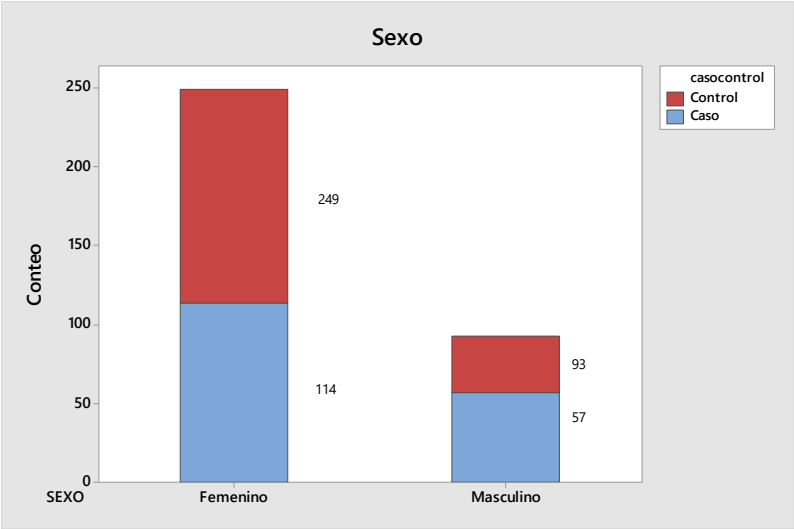


Figura 1. Conteo de individuos para el sexo femenino y masculino, según el grupo de casos (azul) y control (rojo).

Asociación del genotipo con el Trastorno Depresivo Mayor

Gen BDNF

La frecuencia del polimorfismo Val66Met se logró calcular gracias a la genotipificación realizada, en los estados homocigotos val/val y met/met, y el estado heterocigoto val/met, para los grupos de casos y controles, los cuales se pueden observar en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia del polimorfismo Val66Met en el grupo de casos y el grupo de controles.

	CASOS	CONTROLES
val/val	67,83 %	75,44 %
val/met	31,0 %	22,22 %
met/met	1,17 %	2,34 %

En cuanto a la asociación entre la frecuencia de los genotipos y la manifestación del trastorno depresivo mayor, no hubo una relación significativa entre ambos factores para el grupo de casos; es decir, no se evidenció asociación entre ser portador del alelo met (alelo implicado en el TDM) y el desorden mental. Los resultados se dieron a partir de la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis de la variante Val66Met en el desarrollo del trastorno depresivo mayor. Se obtuvo un p value= 0.15, coeficiente V de Cramer = 0,006 y OR = 0,69. El intervalo de confianza del OR al 95% se encuentra entre los valores 0,42 – 1,15.

	val/val	Portador alelo met
Depresión	115 individuos	54 individuos
No depresión	129 individuos	42 individuos

Región 5-HTTLPR del gen SLC6A4

La frecuencia de las variantes short y long de la región 5-HTTLPR se logró calcular gracias a la genotipificación realizada, en los estados homocigotos s/s y l/l, así como en el estado heterocigoto s/l, para los grupos de casos y controles, los cuales pueden observarse en la Tabla 4. El conteo de individuos dado para los distintos genotipos, tanto en el grupo de casos como en el grupo control, pueden encontrarse en las Figuras 3.a. y 3.b.

Tabla 4. Frecuencia de las distintas variantes de la región 5-HTTLPR en el grupo de casos y el grupo de controles.

	CASOS	CONTROLES
short/short	29,24 %	25,73 %
short/long	51,46 %	52,05 %
long/long	9,30 %	22,22 %

Analizando la asociación entre la frecuencia de los genotipos en el gen SLC6A4 y la manifestación del trastorno depresivo mayor, se pudo observar que no hubo una relación significativa entre ambos factores para el grupo de casos; es decir, no se evidenció asociación entre ser portador del alelo short (alelo implicado en el TDM) y el desorden mental. Los resultados se dieron a partir de la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis de la región polimorfica 5-HTTLPR en el desarrollo del trastorno depresivo mayor. Se obtuvo un p value = 0.59, un coeficiente V de Cramer = 0.001 y un OD = 0.85. El intervalo de confianza del OR al 95% se encuentra entre los valores 0,49 – 1,48.

	long/long	Portador alelo short
Depresión	33 individuos	136 individuos
No depresión	38 individuos	133 individuos

Relación entre factores ambientales y estresores con desarrollo del Trastorno Depresivo Mayor

Se realizó el análisis entre los efectos de seis factores ambientales y estresores sobre el desarrollo del trastorno depresivo mayor, los cuales fueron: abuso sexual en la infancia, deporte, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas, y angustia. Para este estudio se discriminó el genotipo de cada individuo, analizando únicamente cada factor con los grupos de caso y control para el TDM. El conteo de individuos por factor ambiental y estresor discriminando el genotipo de cada individuo, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.1 a S.6.

Los resultados de acuerdo a la Tabla 6 muestran que todos los factores ambientales se asocian de forma significativa con el trastorno depresivo mayor, sin embargo, los únicos factores que muestran una relación más fuerte con este desorden son angustia y abuso sexual. Dado que el coeficiente de contingencia de Cramer sigue siendo bajo en el rango normal de este (0-1), se recomendó analizar la interacción de cada factor con cada gen estudiado trabajo.

Tabla 6. Asociaciones entre los factores ambientales: angustia, abuso sexual infantil, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y deporte, con el desarrollo del trastorno depresivo mayor.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza a 95%
Angustia	< 0,05	0,18	13,35	6,08 – 33,53
Abuso sexual	< 0,05	0,1	4,02	2,47 – 6,63
Tabaquismo	< 0,05	< 0,1	3,82	2,05 – 7,46
Alcohol	< 0,05	< 0,1	3,45	1,72 – 7,40
Psicoactivas	< 0,05	< 0,1	10,51	1,46 – 459,90
Deporte	< 0,05	< 0,1	0,61	0,39 – 0,97

Asociación Gen-Ambiente

Teniendo en cuenta los análisis anteriormente presentados, se decidió estudiar la asociación de cada uno de los factores ambientales (abuso sexual en la infancia, deporte, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y angustia) con el alelo de cada gen estudiado. Se analizó cada uno de los factores y su interacción con cada alelo (val y met) del gen BDNF, así como de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4 (alelos short y long).

Gen BDNF

Para el gen BDNF, ambos alelos tienen asociación con el abuso sexual en la infancia y con la angustia, presentados en el grupo de casos; es decir, que existe una relación entre estos dos factores y el TDM. Sin embargo, podemos notar en las Tabla 7.1 y 7.2 que esta asociación es más fuerte para el alelo met, según los valores estadísticos encontrados. Ahora, notamos que para el alelo val existe una asociación significativa para los demás factores, sin embargo según el coeficiente V de Cramer esta interacción no es fuerte. El único factor que no presentó relación con ninguno de los dos alelos fue "deporte". El porcentaje de individuos expuestos a cada factor ambiental para el alelo val y el alelo met, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.7 y S.8.

Tabla 7.1 Asociaciones entre la variante genotípica val del gen BDNF con los factores ambientales: angustia, abuso sexual infantil, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y deporte.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza a 95%
Angustia	< 0,05	0,12	8,09	3,35 – 22,60
Abuso sexual	< 0,05	< 0,1	3,34	1,89 – 5,90
Tabaquismo	< 0,05	< 0,1	5,96	2,64 – 14, 85
Alcohol	< 0,05	< 0,1	4,62	2,01- 11,66
Psicoactivas	< 0,05	< 0,1	9,39	1,23 – 421,83
Deporte	> 0,05	-	-	-

Tabla 7.2 Asociaciones entre la variante genotípicas met del gen BDNF con los factores ambientales: angustia, abuso sexual infantil, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y deporte.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza a 95%
Angustia	< 0,05	0,32	51,05	7,54 – 2182,66
Abuso sexual	< 0,05	0,17	6,81	2,43 – 21, 48
Tabaquismo	> 0,05	-	-	-
Alcohol	> 0,05	-	-	-
Psicoactivas	> 0,05	-	-	-
Deporte	> 0,05	-	-	-

Región 5-HTTLPR del gen SLC6A4

Para la región 5-HTTLPR, ambos alelos presentan una asociación fuerte con la angustia, sin embargo, en las Tabla 8.1 y 8.2 se puede observar que esta relación es mayor con el alelo short. Caso contrario ocurre para el abuso sexual infantil, que en nuestros datos presentó una mayor asociación con el alelo long. Para los demás factores, existe una relación significativa con el alelo short, sin embargo, según el coeficiente V de Cramer esta relación no es fuerte. El único factor que no presentó relación con ninguno de los dos alelos fue “deporte”. El porcentaje de individuos expuestos a cada factor ambiental para el alelo short y el alelo long, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.9 y S.10.

Tabla 8.1. Asociaciones entre la variante genotípica long de la región 5-HTTLPR con los factores ambientales: angustia, abuso sexual infantil, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y deporte.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza a 95%
Angustia	< 0,05	0,15	9,96	1,94 – 100,16
Abuso sexual	< 0,05	0,18	6,60	2,08 – 23,44
Tabaquismo	> 0,05	-	-	-
Alcohol	> 0,05	-	-	-
Psicoactivas	> 0,05	-	-	-
Deporte	> 0,05	-	-	-

Tabla 8.2. Asociaciones entre la variante genotípica short de la región 5-HTTLPR con los factores ambientales: angustia, abuso sexual infantil, tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas y deporte.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza a 95%
Angustia	< 0,05	0,18	14,38	5,82 – 42, 61
Abuso sexual	< 0,05	< 0,1	3,53	2,05 – 6,18
Tabaquismo	< 0,05	< 0,1	4,83	2,30 – 10, 97
Alcohol	< 0,05	< 0,1	3,07	1,41 – 7,13
Psicoactivas	< 0,05	< 0,1	9,15	1,24 – 405,88
Deporte	> 0,05	-	-	-

Relación entre el Trastorno Depresivo Mayor con otros desórdenes mentales

Además de los factores ambientales, se analizó la relación del TDM con otros desórdenes mentales como el trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social (fobia social) y el trastorno de ansiedad generalizada. Para esto, se discriminó el genotipo de cada individuo, analizando únicamente cada desórden con los grupos de caso y control para el trastorno depresivo mayor. El conteo de individuos por trastorno mental discriminando el genotipo de cada individuo, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.11 a S.14.

En la Tabla 9 se puede observar que el trastorno de ansiedad generalizada presenta la mayor asociación con el TDM, obteniendo valores altos según el coeficiente de contingencia de Crammer y el Odds Ratio. Además de este, el trastorno distímico presenta una gran relación; pese a que el OR no pudo calcularse debido a lo parámetros de la tabla de contingencia, se da un valor de alto de asociación según el coeficiente de Cramer. De igual manera, el trastorno de ansiedad social también muestra una asociación mayor con el TDM. Por último, a pesar de que el trastorno de agorafobia posee un p value significativo, el coeficiente de Cramer revela que su asociación con el TDM no es tan alto.

Tabla 9. Asociaciones entre el trastorno depresivo mayor con los desórdenes mentales: trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada.

	P value	V de Cramer	OR	Intervarlo de confianza al 95%
Trastorno distímico	< 0,05	0,42	>243	41,02 – 9269,40
Agorafobia	< 0,05	< 0,1	12,34	4,30 – 48,84
Fobia social	< 0,05	0,22	51,37	13,17 – 441,64
Trastorno de ansiedad generalizada	< 0,05	0,47	162,02	162,02 – 9384,

Para profundizar la investigación e indagar exactamente cuáles fueron los alelos implicados en la relación con los diferentes trastornos estudiados, se decidió investigar la interacción entre los alelos del gen BDNF, así como los de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4 con estos desórdenes.

Gen BDNF

Se estudió la interacción de los alelos val y met con los demás trastornos mentales revisados en el presente estudio, para el grupo de casos y el grupo control; los resultados se pueden observar en las Tabla 10.1 y 10.2 El porcentaje de individuos que presentan cada trastorno mental para el alelo val y el alelo met, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.15 y S.16.

Tabla 10.1 Asociaciones entre la variante genotípica val del gen BDNF con los desórdenes mentales: trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada.

	P value	V de Cramer	OR	Intervarlo de confianza al 95%
Trastorno distímico	< 0,05	0,4	>162	26,60 – 6387, 52
Agorafobia	< 0,05	< 0,1	9,40	3,12 – 38, 28
Fobia social	< 0,05	< 0,1	38,33	9,52 – 335,69
Trastorno de ansiedad generalizada	< 0,05	0,47	68,65	9,20 – 3071,71,

Tabla 10.2 Asociaciones entre la variante genotípica met del gen BDNF con los desórdenes mentales: trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada.

	P value	V de Cramer	OR	Intervarlo de confianza al 95%
Trastorno distímico	< 0,05	0,45	>76	11,24 – 3234,66
Agorafobia	< 0,05	0,11	>12	1,73 – 550,73
Fobia social	< 0,05	0,21	>26	3,88 – 1134,25
Trastorno de ansiedad generalizada	< 0,05	0,47	>82	12,10 – 3487,80

Según estos resultados, podemos ver que si bien, el trastorno distímico y el trastorno de ansiedad generalizada se ven más asociados al gen BDNF, el alelo val presenta valores de asociación más altos que los valores dados para el alelo met; seguidos por el trastorno de ansiedad social. Por último, el trastorno de agorafobia no muestra valores de asociación altos al gen BDNF, a pesar de ser significativos según el p value.

Región 5-HTTLPR del gen SLC6A4

También se analizó la relación de los alelos short y long con los demás desórdenes mentales analizados, para el grupo de casos y el grupo control. En las Tabla 11.1 y 11.2 se puede observar que, de forma similar, el trastorno distímico y el trastorno de ansiedad generalizada presentan los valores más altos de asociación con la región 5-HTTLPR, encontrándose más relacionados con el alelo short. De igual manera, estos se encuentran seguidos del trastorno de de ansiedad social. Y finalmente, aunque el p value muestra una significancia en la relación entre el trastorno de agorafobia y la región 5-HTTLPR (principalmente con el alelo long), esta asociación no es tan alta según el coeficiente de Cramer. El porcentaje de individuos que presentan cada trastorno mental para el alelo short y el alelo long, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.17 y S.18.

Tabla 11.1. Asociaciones entre la variante genotípica long de la región 5-HTTLPR con los desórdenes mentales: trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada.

	P value	V de Cramer	OR	Intervarlo de confianza al 95%
Trastorno distímico	< 0,05	0,45	>56	7,55 – 2442,53
Agorafobia	< 0,05	0,13	13,43	1,68 – 622,10
Fobia social	< 0,05	0,21	>19	2,60 – 887, 29
Trastorno de ansiedad generalizada	< 0,05	0,47	68,65	9,20 – 3071,71

Tabla 11.2. Asociaciones entre la variante genotípica short de la región 5-HTTLPR con los desórdenes mentales: trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada.

	P value	V de Cramer	OR	Intervarlo de confianza al 95%
Trastorno distímico	< 0,05	0,41	>180	30,91 – 7259,33
Agorafobia	< 0,05	< 0,1	11,95	3,57 – 62,90
Fobia social	< 0,05	0,21	41,66	10,50 – 361,75
Trastorno de ansiedad generalizada	< 0,05	0,47	249,02	41,32 – 9580,54

Relación entre el Trastorno Depresivo Mayor con antecedentes genéticos

Además de los factores ambientales, se analizó la relación del TDM con otros desórdenes mentales como el trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social (fobia social) y el trastorno de ansiedad generalizada. Para esto, se discriminó el genotipo de cada individuo, analizando únicamente cada desórden con los grupos de caso y control para el trastorno depresivo mayor. El conteo de individuos por trastorno mental discriminando el genotipo de cada individuo, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.11 a S.14.

Se investigó la asociación que podría existir entre los antecedentes familiares de depresión y antecedentes familiares de esquizofrenia tanto en el grupo de casos, como en el grupo control. Para esto, se discriminó el genotipo de cada individuo, analizando únicamente la correlación del TDM con los antecedentes familiares con los grupos de caso y control. Estos datos pueden observarse en la Tabla 12, los cuales muestran una asociación significativa entre el trastorno y los antecedentes de depresión, así como de esquizofrenia, pese a que esta relación no es fuerte según los demás valores estadísticos. El conteo de individuos por antecedente familiar, discriminando el genotipo de cada individuo, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.19 y S.20.

Tabla 12. Asociación del trastorno depresivo mayor con los antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza al 95%
Antecedentes familiares de depresión	< 0,05	< 0,1	3,71	2,29 – 6,10
Antecedentes familiares de esquizofrenia	< 0,05	< 0,1	1,93	1,07 – 3,53

Posteriormente se estudió la interacción entre los alelos del gen BDNF y de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4, con los antecedentes familiares de cada individuo. Estos datos pueden observarse en las Tablas 13 y 14. El porcentaje de individuos que presentan cada antecedente familiar para el alelo val y el alelo met, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.21 y S.22; mientras que el porcentaje de individuos para el alelo short y el alelo long, se encuentra en el material suplementario, Figuras S.23 y S.24.

Gen BDNF

Tabla 13.1 Asociación entre el genotipo val del gen BDNF con los antecedentes familiares de depresión y de esquizofrenia.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza al 95%
Antecedentes familiares de depresión	< 0,05	< 0,1	3,89	2,16 – 7,13
Antecedentes familiares de esquizofrenia	< 0,05	< 0,1	2,0	0,98 – 4

Tabla 13. 2. Asociación entre el genotipo met del gen BDNF con los antecedentes familiares de depresión y de esquizofrenia.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza al 95%
Antecedentes familiares de depresión	< 0,05	< 0,1	3,32	1,32 – 8,77
Antecedentes familiares de esquizofrenia	> 0,05	-	-	-

Región 5-HTTLPR del gen SLC6A4

Tabla 14.1. Asociación entre el genotipo long de la región 5-HTTLPR con los antecedentes familiares de depresión y de esquizofrenia.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza al 95%
Antecedentes familiares de depresión	< 0,05	< 0,08	3,46	1,12 – 11,50
Antecedentes familiares de esquizofrenia	1	-	-	-

Tabla 14.2. Asociación entre el genotipo short de la región 5-HTTLPR con los antecedentes familiares de depresión y de esquizofrenia.

	P value	V de Cramer	OR	Intervalo de confianza al 95%
Antecedentes familiares de depresión	< 0,05	< 0,1	3,74	2,17 – 6,55
Antecedentes familiares de esquizofrenia	< 0,05	0,02	2,20	1,14 – 4,31

Según los resultados anteriores, podemos notar que para el gen BDNF, los antecedentes familiares de depresión son significativos para ambos alelos; pese a esto, según los valores estadísticos del Odds Ratio y el coeficiente V de Cramer, esta asociación no es fuerte. Ahora, para los antecedentes familiares de esquizofrenia sucede lo mismo, sin embargo se muestra que no existe una relación significativa con el alelo met. Para la región 5-HTTLPR sucede lo mismo, existe una asociación baja con los antecedentes familiares de depresión. Con los antecedentes familiares de esquizofrenia no existe relación significativa con el alelo long, sin embargo sí existe con el alelo short, aunque igualmente, es una asociación muy baja según los valores estadísticos.

DISCUSIÓN

Población estudiada: Características del Trastorno Depresivo Mayor y del genotipo

En la Figura 1 se observó una mayor prevalencia del TDM en mujeres que en hombres, aunque bien, estos resultados coinciden con lo reportado por Gómez y colaboradores (2004), en donde se evidencia que existe un mayor riesgo de desarrollar este trastorno en el sexo femenino. Esto puede explicarse debido a que los cambios hormonales dados en el sexo femenino, tales como los presentados en etapas de menstruación, embarazo y menopausia, pueden ser factores de vulnerabilidad para el desarrollo del trastorno depresivo mayor (Eskandari., & Rubinow, como se citó en Gaviria; 2015).

Además de esto, nuestros datos coinciden con lo reportado en distintos estudios, conociendo que el alelo met, es menos frecuente en la población general que el alelo val, para el gen BDNF. (Dodds, C, *et al*; 2013). Sugerimos realizar más estudios para determinar la frecuencia real de estos alelos en la población colombiana, con el fin de comparar si los valores obtenidos en esta investigación coinciden con la frecuencia alélica de la población colombiana. En cuanto a la región polimórfica 5-HTTLPR, un estudio previo muestra que para la población de Bogotá, Colombia, hay una mayor frecuencia del alelo long que el alelo short, tanto en casos y controles (Pérez, I., *et al*; 2016).

Asociación del genotipo con el Trastorno Depresivo Mayor

El gen BDNF, que codificaS para el factor neurotrófico derivado del cerebro o proteína de su mismo nombre, se encuentra asociado con la fisiopatología del TDM, observándose que la depresión reduce los niveles de la proteína BDNF en el hipocampo. Se han realizado cortes post-mórtem de pacientes con trastorno depresivo mayor o víctimas de suicido, en donde se evidencia una reducción en el volumen del hipocampo, lo que se atribuye a la disminución del los niveles de BDFN así como del mRNA en esta región cerebral, ya que el hipocampo es la región encargada de modular las respuestas al estrés así como de controlar la cognición y memoria emocional (McEwen, B, como se citó en Silva y colaboradores; 2015). Además de esto, se ha observado que ciertos medicamentos antidepresivos logran aumentar los niveles de BDNF (Karege, F., *et al*, como se citó en Silva y colaboradores; 2015),

sugiriéndose que la expresión del gen BDNF puede verse afectada por el trastorno depresivo mayor.

Por otro lado, el gen transportador de serotonina, SLC6A4 y su región polimórifca 5-HTTLPR no afectan solamente al sistema endocrino y los cambios fisiológicos, sino también las diferentes características emocionales de cada persona. Las diversas variantes del gen pueden observarse alrededor de la población mundial, por ejemplo, existe un 40% de diferencia en la región 5-HTTLPR entre la población caucásica y asiática; así mismo, diferentes polimorfismos pueden ser asociados con distintos comportamientos o desórdenes mentales (Murphy, D. y Moya, P; 2011). Esto se da debido a que este gen está involucrado en la ruta serotoninérgica, y como se sabe, la 5-hidroxitriptamina conocida como serotonina, regula diferentes funciones fisiológicas y conductas comportamentales, así como distintos estados de ánimo en cada individuo; por tanto, alteraciones en el sistema serotonérgico pueden relacionarse con distintos trastornos neurológicos como el TDM (Trueta, C., & Cercós, M.; 2012). Por tanto, autores como Rojas y colaboradores (2015) mencionan que el producto protéico del SLC6A4 es un blanco terapéutico para la mayoría de los medicamentos antidepresivos.

A pesar de los resultados hallados en la presente investigación, en la cual no se evidenció una asociación significativa entre el TDM con ser portador del alelo met para el gen BDNF, así como ser portador del alelo short de la región 5-HTTLPR para el gen SLC6A4, en la literatura se puede encontrar evidencia entre la relación de estos alelos con el trastorno depresivo mayor. En cuanto al gen BDNF, Sarchiapone y colaboradores lograron observar que la variante genética met se encuentra asociada a un mayor riesgo de suicidio que otros factores ambientales (Sarchiapone, M., *et al*; 2008). Por otro lado, Pei, Y., y colaboradores (2012) demuestran en su estudio que aquellos pacientes portadores del alelo met poseen un riesgo más incrementado de manifestar la depresión, que aquellos individuos homocigotos (val/val). Esto sucede ya que el alelo met puede "causar deficiencias en el transporte, secreción y actividad de la proteína BDNF" (Peña, K., *et al*; 2013).

Ahora, para la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4, se ha observado que pacientes con el alelo short presentan una asociación positiva con la conducta suicida (Hernández, E., *et al*; 2014), también, portadores de este alelo poseen una menor tasa de recuperación al aplicárseles medicamentos antidepresivos o tratamientos clínicos (Murphy, D. y Moya, P; 2011); de manera tal que la ausencia del alelo short en la región 5-HTTLPR actúa como factor protector al TDM (Escobar, C., *et al*; 2011). Esto sucede ya que el alelo short produce niveles más bajos de transcripción de la proteína transportadora de serotonina, lo que se asocia a un mayor riesgo de manifestar trastornos mentales (Pérez, I., *et al*; 2016).

Comparando nuestro estudio con previas investigaciones, observamos que Pei, Y., y colaboradores (2012) hicieron una investigación con un mayor grupo poblacional (523 pacientes) que el nuestro (171 pacientes), de manera tal que lograron asociar positivamente el alelo met del gen BDNF con el TDM. Por tanto, se sugiere que en nuestro trabajo al tener una población de estudio pequeña para estas investigaciones genéticas, los resultados obtenidos no son significativos, de manera que no concuerdan con lo mencionado en la literatura. Sin embargo, pese a que Rojas y colaboradores (2015) integraron 2832 pacientes

a su investigación, no lograron observar una asociación entre el alelo short de la región 5-HTTLPR con el TDM. Por lo cual, se puede concluir que la presente investigación coincide con otros estudios en los cuales no se logró observar una relación con los alelos de riesgo met para el gen BDFN, y short para el gen SLC6A4.

Asociación de los factores ambientales y estresores con el Trastorno Depresivo Mayor

En los resultados obtenidos en la presente investigación, se pudo observar que todos los factores ambientales evaluados tuvieron una relación significativa con el TDM al discriminar el genotipo de cada individuo; pese a esto, las asociaciones más altas se dieron con el factor de angustia y posteriormente, el abuso sexual presentado en la infancia. Estudios previos ya han demostrado que estos eventos estresores son factores de riesgo muy importantes en el desarrollo del trastorno depresivo mayor (Bustamante, D; 2013); sin embargo, se conoce que no todas las personas expuestas a estos factores manifiestan los mismos trastornos mentales (Brown, J., como lo cita Peña, K., *et al*; 2013), de esta manera se procedió a examinar la interacción del gen BDNF y la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4 con el TDM.

Para ambos genes los factores de angustia y abuso sexual infantil tuvieron una asociación más alta con el trastorno depresivo mayor, en cuanto al gen BDNF, el alelo met presentó mayor interacción con estos dos factores. Esto puede relacionarse con los estudios nombrados previamente (Pei, Y., *et al*; 2012) en donde se menciona que el alelo met posee una asociación mayor con el TDM; por tanto, la exposición al abuso sexual en la infancia puede relacionarse con una probabilidad más alta de padecer trastornos o desórdenes mentales en la adultez (Alemany, S., *et al*; 2011), así mismo, esto podría indicar que portadores del alelo met son más vulnerables estos dos factores, y por tanto, a desarrollar el trastorno depresivo mayor. En cuanto a la región 5-HTTLPR, el alelo short tuvo una interacción más fuerte con el factor angustia, sin embargo, fue el alelo long el que tuvo mayor asociación con el evento de abuso sexual infantil. Como hemos dicho, poseer el alelo short es un factor de riesgo para desarollar el TDM (Pérez, I., *et al*; 2016), por lo cual diversas investigaciones lo han relacionado con el abuso sexual presentado en la infancia (Hernández, S., & Camarena, B.; 2014). De hecho, Gibb y colaboradores (2006) mencionan que la presencia del alelo short de la región 5-HTTLPR combinado con eventos estresores en la vida temprana, pueden contribuir a una vulnerabilidad crónica a la depresión y el suicidio. Sin embargo, es interesante observar que el alelo long tuvo una interacción mayor con el evento de angustia, puesto que estudios reportan que si bien, el alelo long puede relacionarse con este tipo de factores, son los portadores del alelo short los que presentan una mayor sensibilidad a desarrollar el TDM a causa de estos eventos estresores (Hoffman, K.; 2015).

Asociación de los desórdenes mentales con el Trastorno Depresivo Mayor

Los cuatro desórdenes mentales evaluados, trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social (fobia social) y el trastorno de ansiedad generalizada, tuvieron asociación significativa con el TDM, sin embargo, aquellos que evidenciaron una asociación

más fuerte son el trastorno distímico y el trastorno de ansiedad generalizada. Estudios demuestran que estas enfermedaes se asocian de forma relevante con el trastorno depresivo mayor, debido a la evidencia de síntomas comunes (Ibarra, M.C., *et al*; 2010), presentando comorbilidad psiquiátrica (Vilaplana, M., *et al*; 2010).

En cuanto a la asociación entre el trastorno de ansiedad (TA) y la región polimórifica 5-HTTLPR del gen SLC6A4, se han dado diferentes investigaciones que comprueban la implicación del alelo short en individuos que poseen personalidad ansiosa, así lo reportan Morales y colaboradores (2005), mencionando la relación entre el alelo ahort con una activación mayor de la amígdala, que se encuentra implicada en el aumento de ansiedad de las personas. Estos mismos autores también destacan la asociación de este alelo con los distintos síntomas depresivos, característica normal del TA. Por otro lado, otros estudios destacan la relación entre el trastorno distímico con la región 5-HTTLPR, puesto que existe una hipótesis aminérgica, la cual explica que el trastorno distímico se asocia con el TDM en cuanto a la deficiencia y neurotransmisión de serotonina en el sistema nervioso central, que implica al gen SLC6A4 por su principal función como transportador de serotonina en el cuerpo; además, se ha observado que fármacos antidepresivos que actún sobre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, muestran resultados positivos para el tratamiento del trastorno distímico (Jiménez, M., *et al*; 2013)

No se han reportado estudios concluyentes entre la asociación del trastorno distímico con los alelos met del gen BDNF, y el alelo short de la región 5-HTTLPR del gen SLC6A4; sin embargo, estudios han demostrado una relación entre estos dos genes. Se ha observado que el factor neurotrófico del cerebro BDNF afecta la señalización de la serotonina, de manera tal que aumenta sus niveles en el cerebro; también, se conoce que BDNF promueve la supervivencia y diferenciación de las neuronas serotoninérgicas, así como la transmisión serotoninérgica ejerce un control sobre la expresión del gen BDNF (Lee, K., *et al*; 2014). De hecho, se ha examinado la relación del polimorfismo val66met con la región 5-HTTLPR, estudios como el de Lan y colaboradores (2014), quienes reportan que el alelo met del gen BDNF causa una menor proliferación en la sinapsis de serotonina, y por lo tanto menor expresión de la región 5-HTTLPR, alterando los distintos receptores de serotonina en el cerebro. Así, se puede entender la relación entre los distintos desórdenes mentales estudiados, aunque estos mismos autores aclaran que esta interacción no es detectable en el TDM, probablemente a causa de la sobreexpresión de la región 5-HTTLPR que se da en los distintos trastornos psíquicos. Por tanto, diversos estudios han mostrado que los portadores del alelo met (para el gen BDNF) y del alelo short (para la región 5-HTTPLR del gen SLC6A4) evidencian la mayor vulnerabilidad de padecer depresión, a causa de adversos factores ambientales. Sin embargo, BDNF y 5-HTTLPR están significativamente asociados no solamente para el diagnóstico del TDM, sino también para diferentes manifestaciones clínicas de otros trastornos (Lee, K., *et al*; 2014).

Asociación de los antecedentes genéticos con el Trastorno Depresivo Mayor

Los resultados obtenidos en la actual investigación muestran que existe una relación significativa entre presentar antecedentes familiares de depresión con el TDM, esto se reporta para ambos alelos de cada gen estudiado (BDNF y región 5-HTTLPR del gen SLC6A4), a pesar de que esta asociación no haya sido alta en nuestros datos. Según la literatura, se deben tener en cuenta los antecedentes familiares psiquiátricos, pues existe una relevante vulnerabilidad genética en los trastornos afectivos, por lo que son factores de riesgo para el desarrollo del trastorno depresivo mayor (Losa, E; 2017). Desde hace ya varias décadas, investigaciones con gemelos han encontrado que el factor de heredabilidad juega un importante rol en el desarrollo del TDM, por lo que existe una clara asociación con los antecedentes genéticos familiares de ese desórden (Torgersen, S; 1986).

De igual manera, nuestro estudio reportó una asociación significativa entre presentar antecedentes familiares de esquizofrenia con el alelo long para el gen BDNF, y con el alelo short para la región 5-HTTLPR, pese a que esta interacción sea baja. Desde hace varias décadas se dio la teoría de que existía una predisposición al trastorno de esquizofrenia, por causa de factores genéticos (Kallmann, F; 1946), lo cual se comprobó con diversas investigaciones posteriores, afirmando inequívocamente el papel principal de factores genéticos hereditarios en el desarrollo de los trastornos mentales más relevantes, como lo es la esquizofrenia (Petronis, A; 2004).

Precisamente, se han reportado las asociaciones del factor neurotrófico derivado del cerebro con la depresión y esquizofrenia, estudios en los cuales se demuestra la alteración de los niveles de BDFN por causa de estos desórdenes, así como los efectos antipsicóticos y antidepresivos sobre la expresión del gen BDNF (Angelucci, F., *et al*; 2005). También, investigaciones como la de Malhotra y colaboradores (1998) demuestran una relación entre la región polimórfica 5-HTTLPR con este trastorno. Pese a que no se encontraron reportes con los alelos específicos de cada gen estudiado en la presente investigación, se han publicado estudios, mostrando que existe una asociación no sólo etiológica sino también genética, entre diferentes trastornos mentales; es decir, se afirma una relación genética entre el trastorno de esquizofrenia y el TDM. Esto se comprueba a causa de que pacientes de ambos desórdenes comparten las mismas variantes genéticas de riesgo en dsitintos genes estudiados (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; 2013). Por tanto, proponemos que los alelos met del gen BDNF y el alelo short de la región 5-HTTLPR se encuentran involucrados en el TDM así como en la esquizofrenia, a pesar de que nuestro estudio obtuvo la relación de este último con el alelo long del 5-HTTLPR. Estos datos obtenidos son de relevancia, ya que se ha reportado que existe una heredabilidad genética entre 40%-50% en el trastorno depresivo mayor (Lohoff, F; 2010), y de aproximadamente 80% para el trastorno de esquizofrenia (Gejman, P., et al; 2010); sin embargo, se sugiere estudios con con población de casos más grande, con el fin de comprobar los resultados obtenidos en la presente investigación.

CONCLUSIONES

Este estudio evidenció una alta asociación entre el trastorno depresivo mayor, así como los genes BDNF y la región polimórfica 5-HTTLPR del gen SLC6A4, con los factores estresores de angustia y abuso sexual presentado en la infancia. Una correlación más fuerte se dio entre el TDM con trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno distímico. Por último, a pesar de haberse hallado una relación significativa entre la enfermedad con los antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia, esta asociación es baja para nuestra investigación.

Pese a que en diversos estudios se reporta la asociación del trastorno depresivo mayor con los alelos met del gen BDNF y short de la región polimórfica 5-HTTLPR del gen SLC6A4, nuestros resultados no mostraron una relación significativa entre estos. Lo anterior puede darse debido a que el número de individuos incluídos en el estudio fueron insuficiente, lo cual llevó a una limitación estadística para interpretar los resultados en mayor profundidad. De igual manera, nuestros resultados sugieren que el polimorfismo Val66Met del BDNF y el 5-HTTLPR son de mayor importancia en el desarrollo del TDM en mujeres que en hombres; sin embargo, se requiere un estudio más grande para confirmar esto. Comprender las interacciones entre el factor neurotrófico derivado del cerebro y el transportador de serotonina, son importantes para obtener una visión más completa de las vías moleculares para la regulación del trastorno depresivo mayor.

BIBLIOGRAFÍA

Alemany, S., *et al*. (2011). Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *The British Journal of Psychiatry*, *199*(1), 38-42.

Angelucci, F., Brene, S., & Mathe, A. A. (2005). BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular psychiatry*, *10*(4), 345.

Barra, E., *et al*. (2005). Factores psicosociales y problemas de la salud reportados por adolescentes. *Psicología y Salud*, *15*(2), 231-239.

Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine*, *60*, 355-366.

BDFN gene, Genetics Home Reference, National Library of Medicine. Retomado de [https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BDNF]

Bustamante Garzón, D. (2013) *Implicación del polimorfismo genético del transportador de serotonina (5-htt) en la susceptibilidad a la depresión mayor*. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; Bogotá, Colombia.

Castañeda, G. A., Jares, R. E. P., & Medina, J. A. V. (2010). Factor neurotrófico derivado del cerebro en el trastorno depresivo mayor. *El Residente*, *5*(1), 19-21.

Cervilla, J. A., *et al*. (2006). The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: The predict-gene study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *141*(8), 912-917.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, *381*(9875), 1371-1379.

Escobar, C. H., Calderón, J. H., & Moreno, G. A. (2011). Allelic polymorphism in the serotonin transporter gene in major depression patients. *Colombia Médica*, *42*(1), 48-53.

Ferrari, A. J., *et al.* (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*, *10*(11), e1001547.

Flint, J., & Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, *81*(3), 484-503.

Gaviria, A. (2016). *La variante Val66Met y la región polimórfica 5-HTTLPR no interactúan con los eventos estresores recientes o tempranos en el desarrollo del trastorno depresivo mayor en una población clínica de Colombia* (Master dissertation, Uniandes).

Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatric Clinics*, *33*(1), 35-66.

Gibb, B. E., McGeary, J. E., Beevers, C. G., & Miller, I. W. (2006). Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide and life-threatening behavior*, *36*(6), 687-693.

Gómez, C., *et al*. (2004). Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *16*, 378-386.

Gómez, J., & González, L. (2015). Detección del trastorno depresivo mayor en atención primaria. Una revisión. *Revista de la Facultad de Medicina*, *63*(3), 471-482.

Hernández, E. I. S., Flores, R. E. U., Prats, M. E. B., Medellín, B. C., García, A. A., & Muñoz, S. H. (2014). El polimorfismo 5-HTTLPR y el intento suicida en adolescentes deprimidos. *Salud mental*, *37*(2), 97-101.

Hernández, S., & Camarena, B. (2014). El papel del gen del transportador de serotonina en los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *43*(4), 218-224.

Hoffman, K. L. (2015). *Modeling neuropsychiatric disorders in laboratory animals*. Woodhead Publishing.

Ibarra, M. C., *et al*. (2010). Correlatos del maltrato físico en la infancia en mujeres adultas con trastorno distímico o depresión mayor. *Salud mental*, *33*(4), 317-324.

Jiménez, M., Gallardo, G., Villaseñor, T., & González, A. (2013). La distimia en el contexto clínico. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *42*(2), 212-218.

Kallmann, F. J. (1946). The genetic theory of schizophrenia: An analysis of 691 schizophrenic twin index families. *American Journal of Psychiatry*, *103*(3), 309-322.

Lan, M. J., *et al*. (2014). Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor val66met allele is associated with altered serotonin-1A receptor binding in human brain. *Neuroimage*, *94*, 33-39.

Lee, K. Y., *et al* (2014). Genetic role of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphisms on depressive disorder. *Psychiatry investigation*, *11*(2), 192-199.

Lohoff, F. W. (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*, *12*(6), 539-546.

Londoño, N., *et al*. (2010) Factores de riesgo psicosociales y ambientales asociados a trastornos mentales. *Revista Suma Psicológica*, *20(2)*, 59-68

Losa, E. G. (2017). Depresión y suicidio en la infancia y la adolescencia. *Revista Pediatría Integral*, 11 (2), 116.e1 – 116. E6

Malhotra, A. K., *et al*. (1998). A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Molecular Psychiatry*, *3*(4), 328.

Minitab Inc. (2018) Minitab 18 Statistical Software.). [Computer software]. State College, PA: Minitab Inc.

Morales, B., García-Portilla, M. P., Coto, E., Álvarez, V., & Bobes, J. (2005). Polimorfismos serotoninérgicos en pacientes con trastorno de angustia. *Actas Esp Psiquiatr*, *33*(4), 210-216.

Murphy, D. L., & Moya, P. R. (2011). Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G× G and G× E differences in health and disease. *Current opinion in pharmacology*, *11*(1), 3-10.

Murray C.S.L.; López A.D. (1996) *The global burden of disease: A comprensive assesment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA. Harvard University.

Pei, Y., *et al*. (2012). The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *159*(5), 560-566.

Peña, K., Lattig, M.C., Gómez, Y. (2012). Genética y ambiente en la susceptibilidad a desórdenes afectivos. *Revista Hipótesis: Apuntes científicos uniandinos*; 13, 40-49

Pérez, E., *et al*. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Revista Biomédica*, *28*(2), 73-98.

Pérez, I., Bustamante, D., & Ibáñez, M. (2016). Serotonin transporter gene (5-HTT) polymorphism and major depressive disorder in patients in Bogotá, Colombia. *Biomédica*, *36*(2), 285-294.

Petronis, A. (2004). The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and

RStudio Team (2018). RStudio: Integrated Development for R. [Software]. RStudio, Inc., Boston: MA. Recuperado de https://www.rstudio.com/

Rojtenberg, S. L. (2001). *Depresiones y antidepresivos: de la neurona y de la mente, de la molécula y de la palabra*. Ed. Médica Panamericana.

Rojas, R., *et al*. (2015). Asociación entre los polimorfismos 5-HTTLPR, uMAOA y depresión en una cohorte de pacientes de atención primaria. *Revista médica de Chile*, *143*(10), 1252-1259.

Rueda, M., Díaz, L. A. & Rueda, G. E. (2008). Prevalencia del trastorno depresivo mayor y factores asociados: un estudio poblacional en Bucaramanga. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, *37*(2), 159-168.

Sarchiapone, M., *et al*. (2008). Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology*, *57*(3), 139-145.

Silva, D., Vicente, B., & Valdivia, M. (2015). Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, *53*(1), 44-52.

Stolerman, I. (2010). *Encyclopedia of psychopharmacology*. Springer Science & Business Media, 247-250.

Torgersen, S. (1986). Genetic factors in moderately severe and mild affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, *43*(3), 222-226.

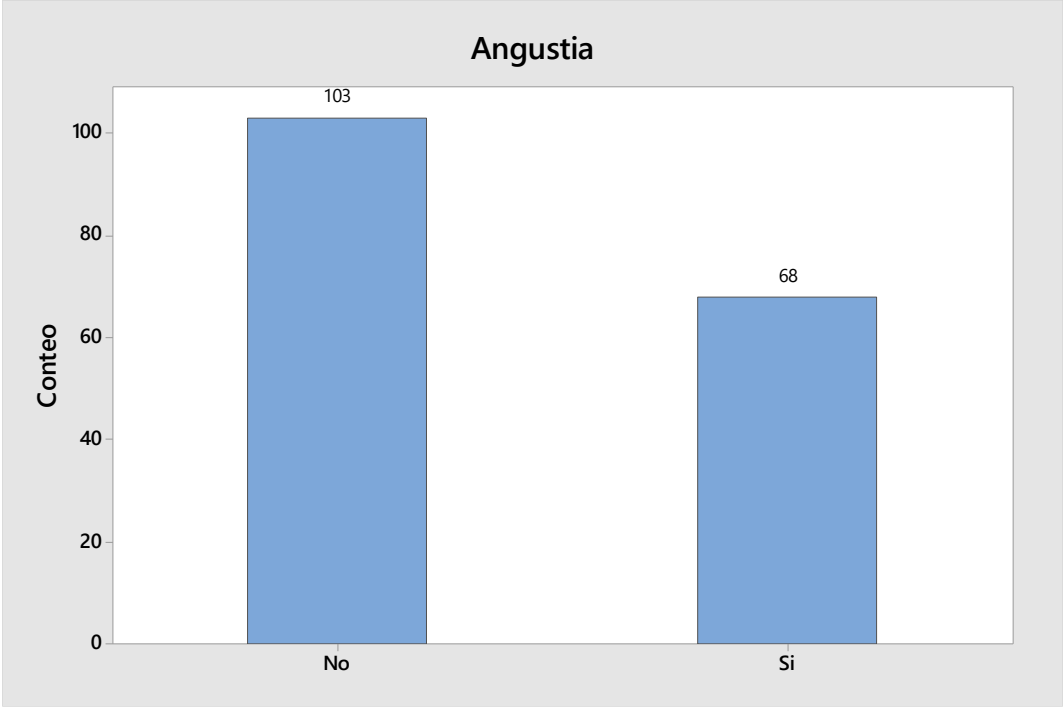
Trueta, C., & Cercós, M. G. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud mental*, *35*(5), 435-443.

Vilaplana, M., Mckenney, K., Riesco, M. D., Autonell, J., & Cervilla, J. A. (2010). Comorbilidad depresiva en los trastornos de la personalidad. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, *3*(1), 4-12.

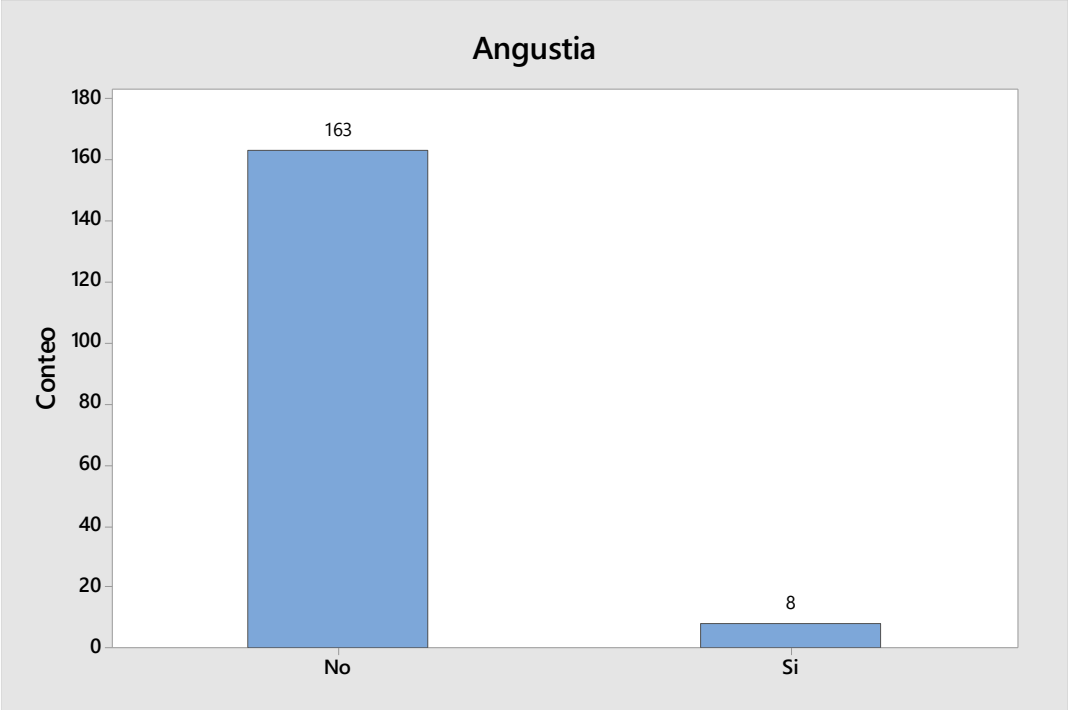
Williams, K. L. & Galliher, R. V. (2006). Predicting depression and selfesteemfrom social connectedness, support, and competence. *Journal of Social and Clinical Psychology*, *25*(8), 874.

Material Suplementario

S.1. Factores ambientales y estresores

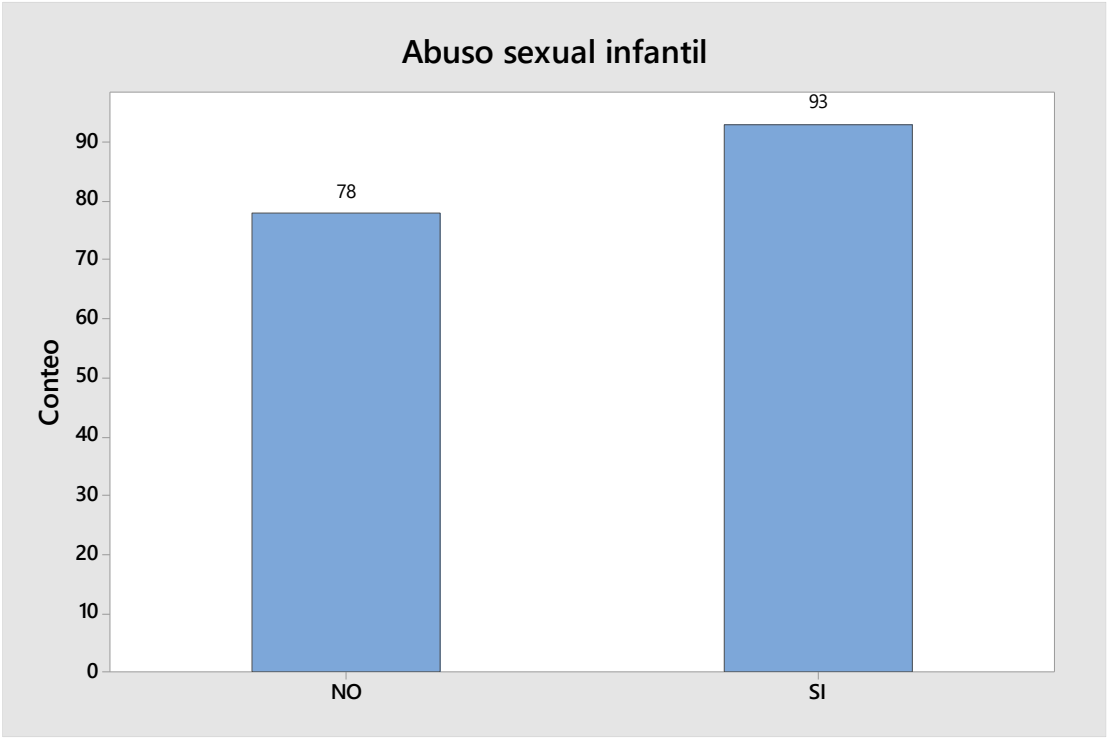


(A)

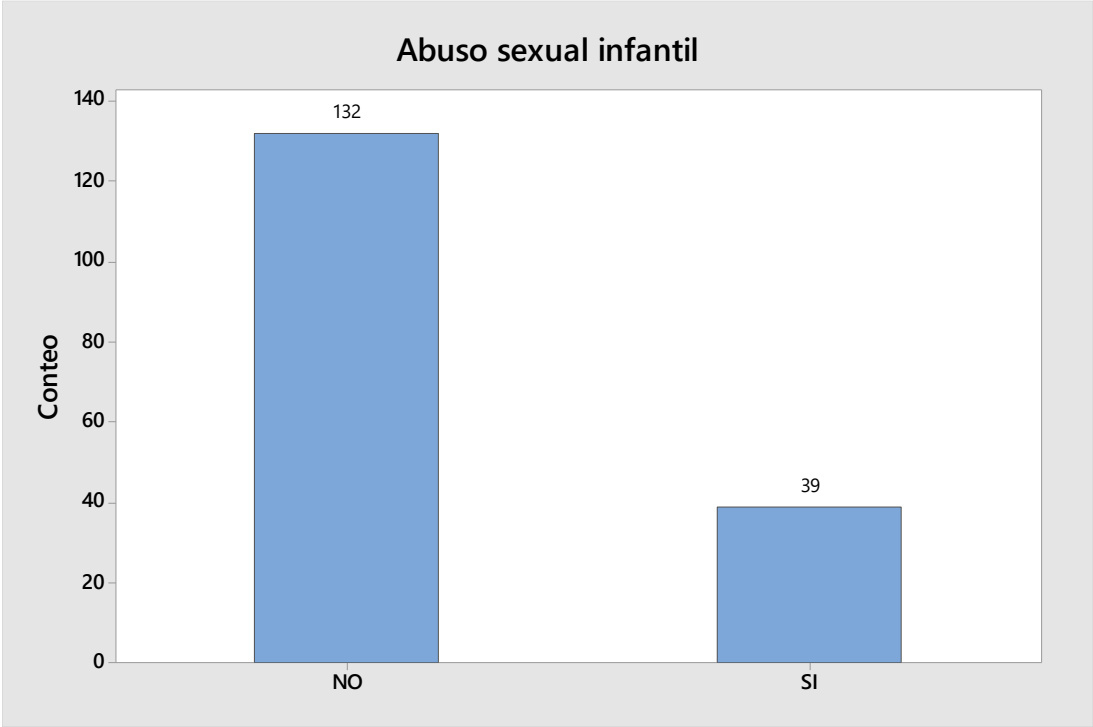


(B)

Fig. S.1. Factor angustia, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B)

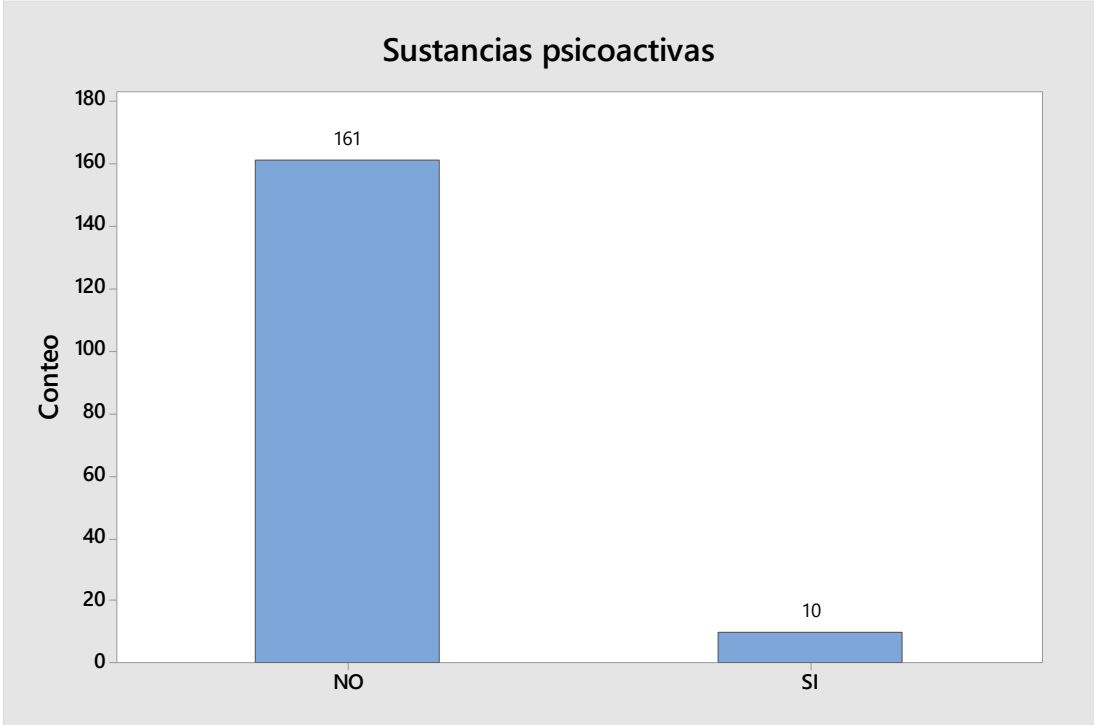


(A)

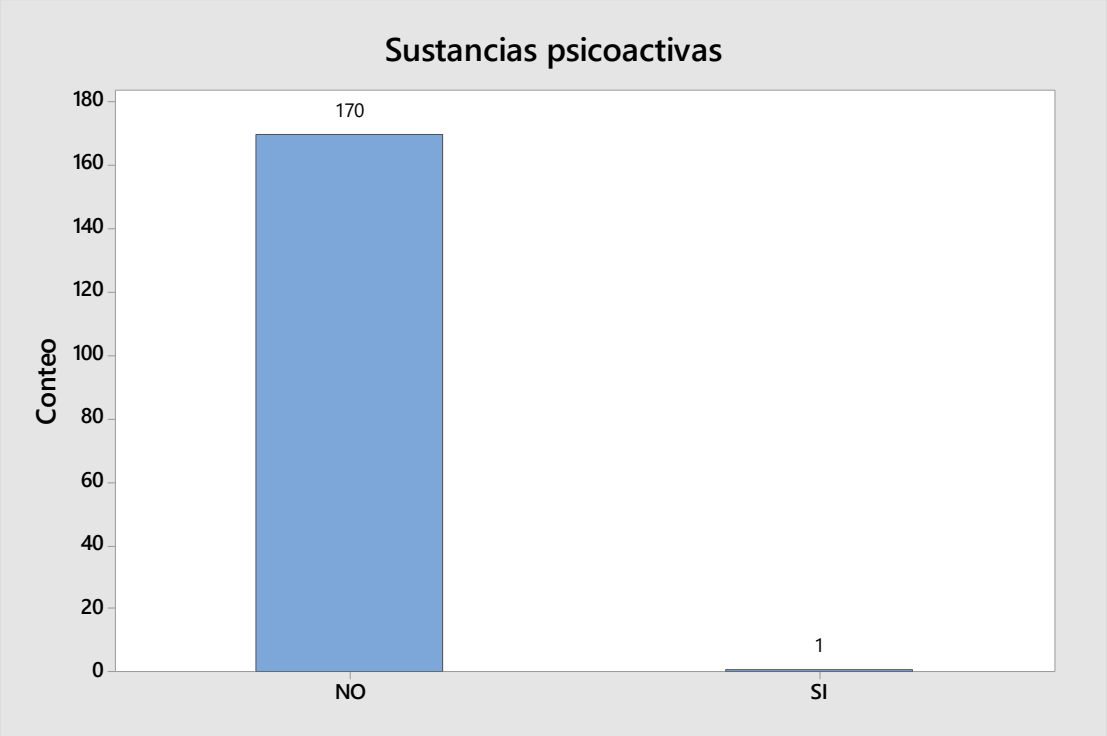


(B)

Fig. S.2. Factor abuso sexual infantil, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

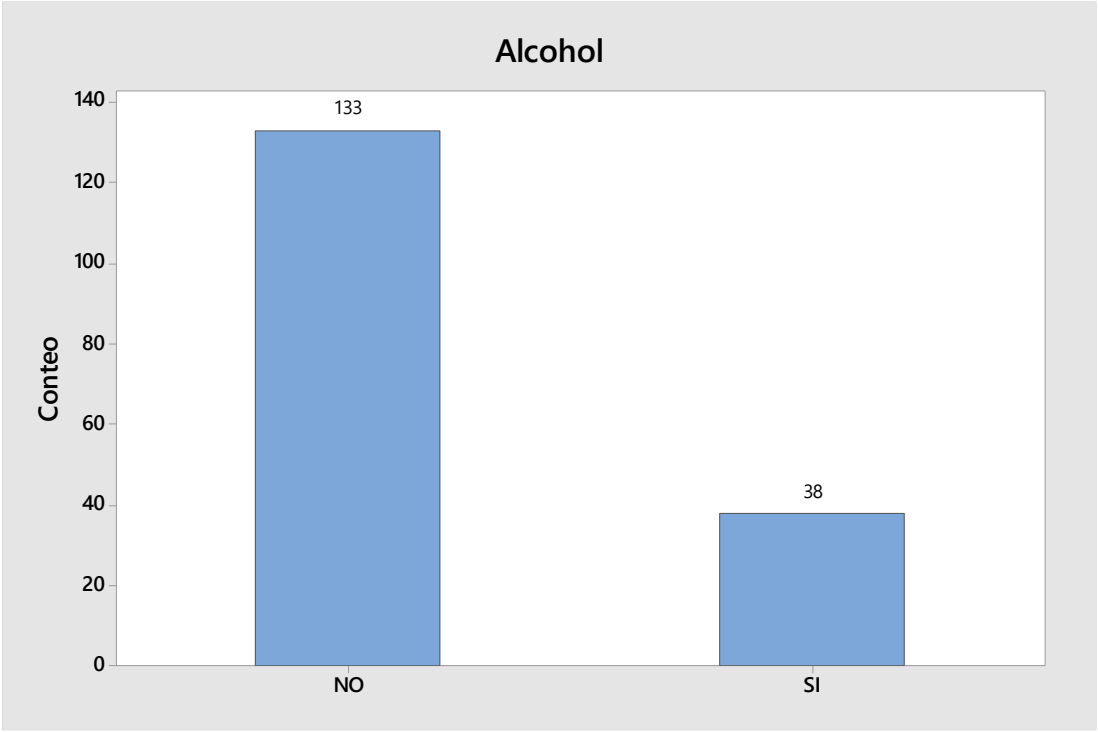


(A)

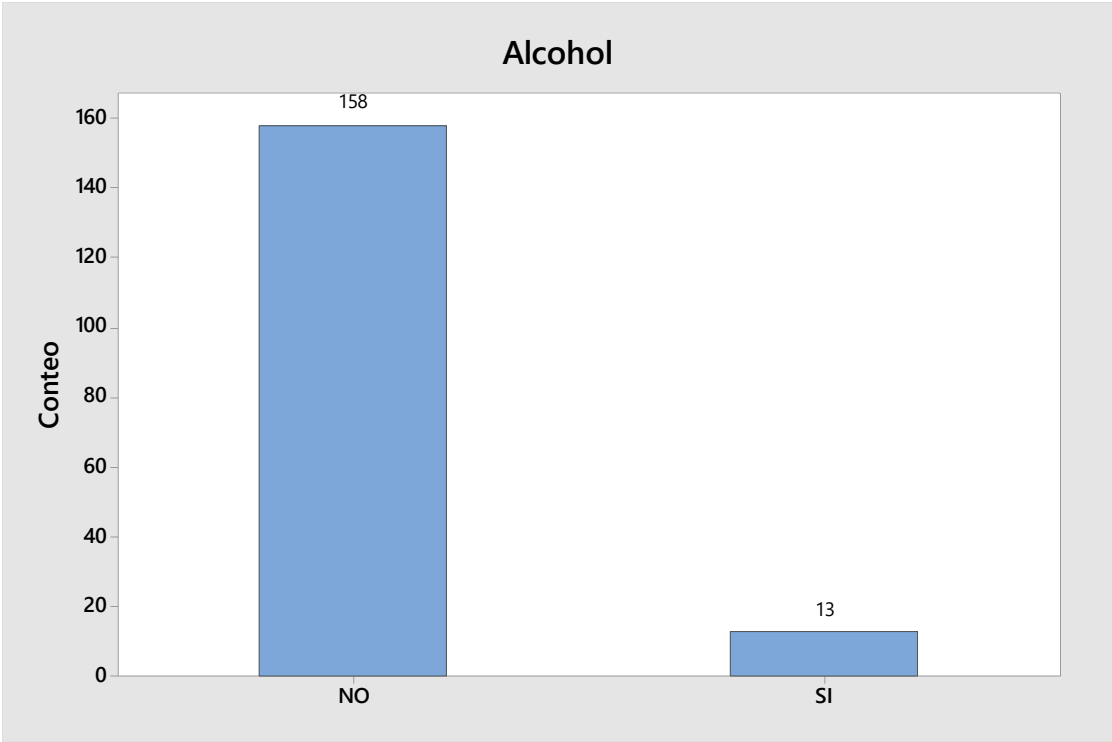


(B)

Fig. S.3. Factor sustancias psicoactivas, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

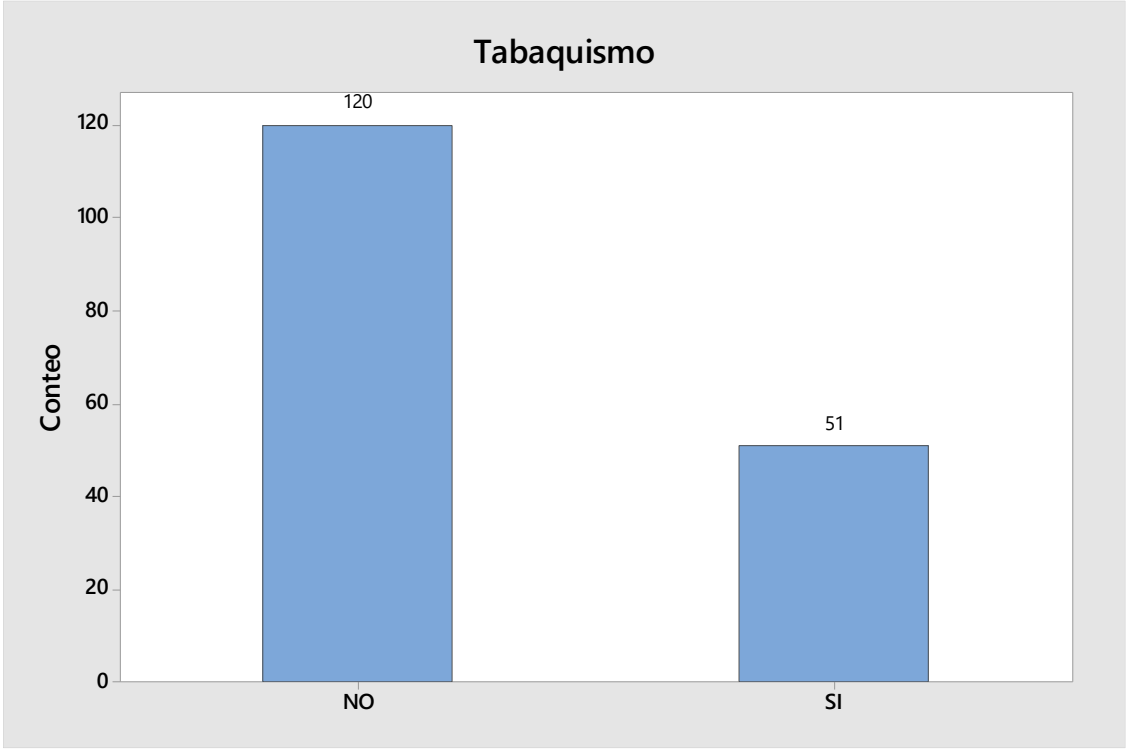


(A)

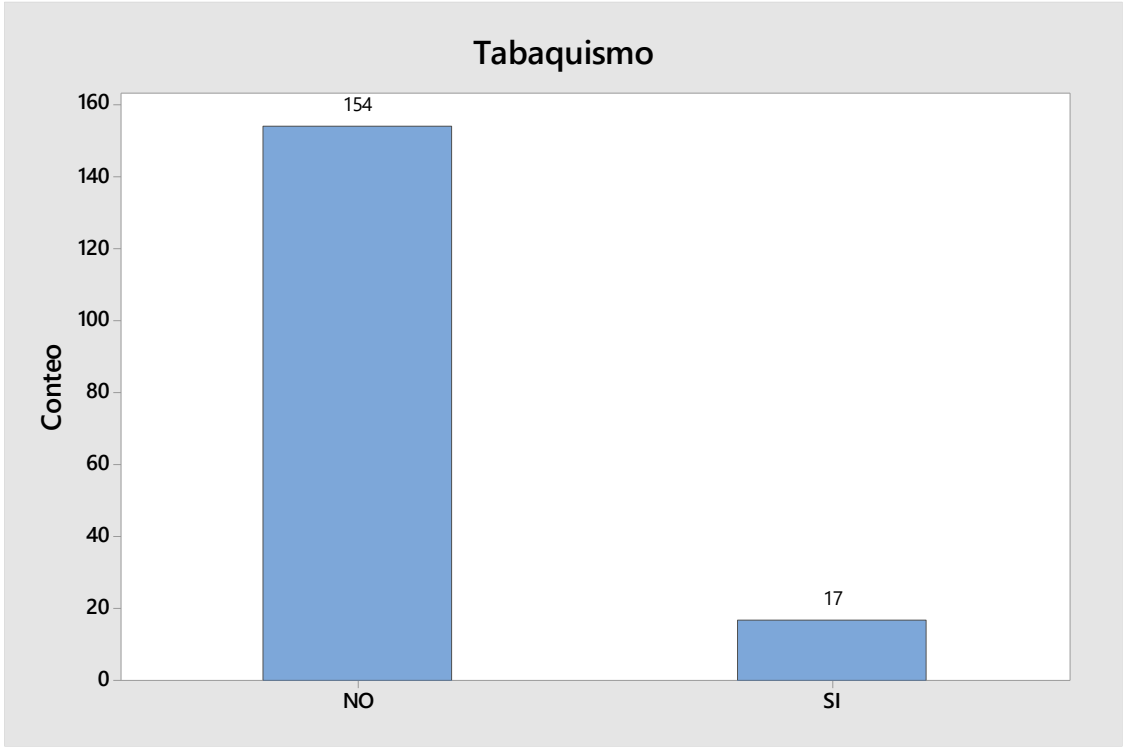


(B)

Fig. S.4. Factor alcohol, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

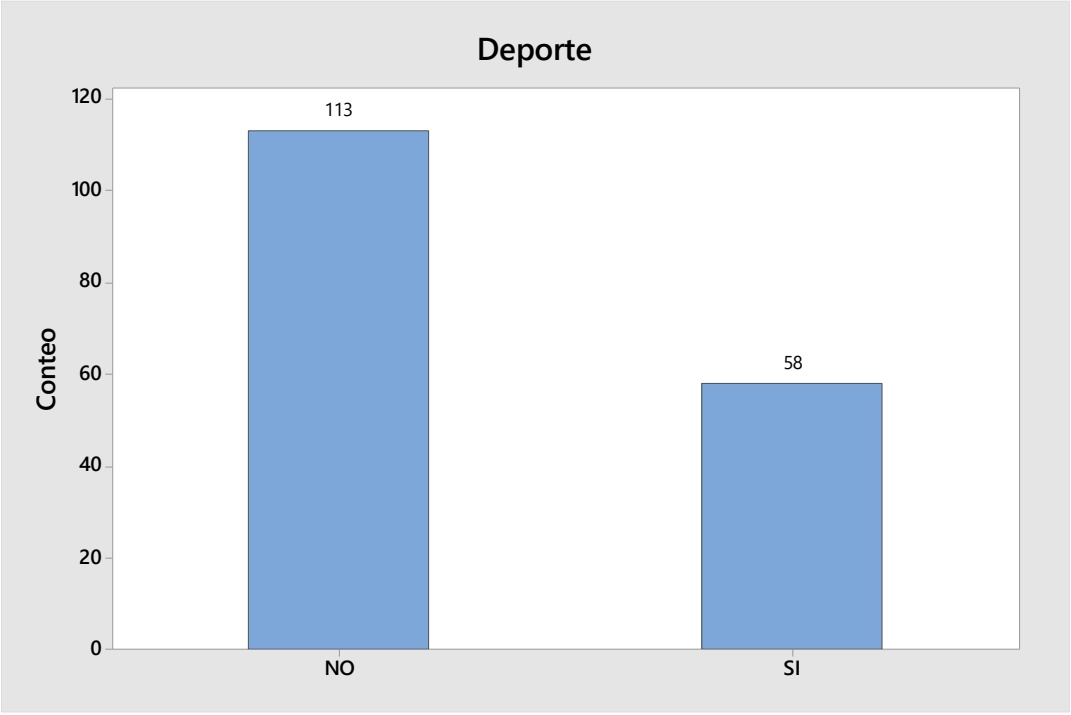


(A)

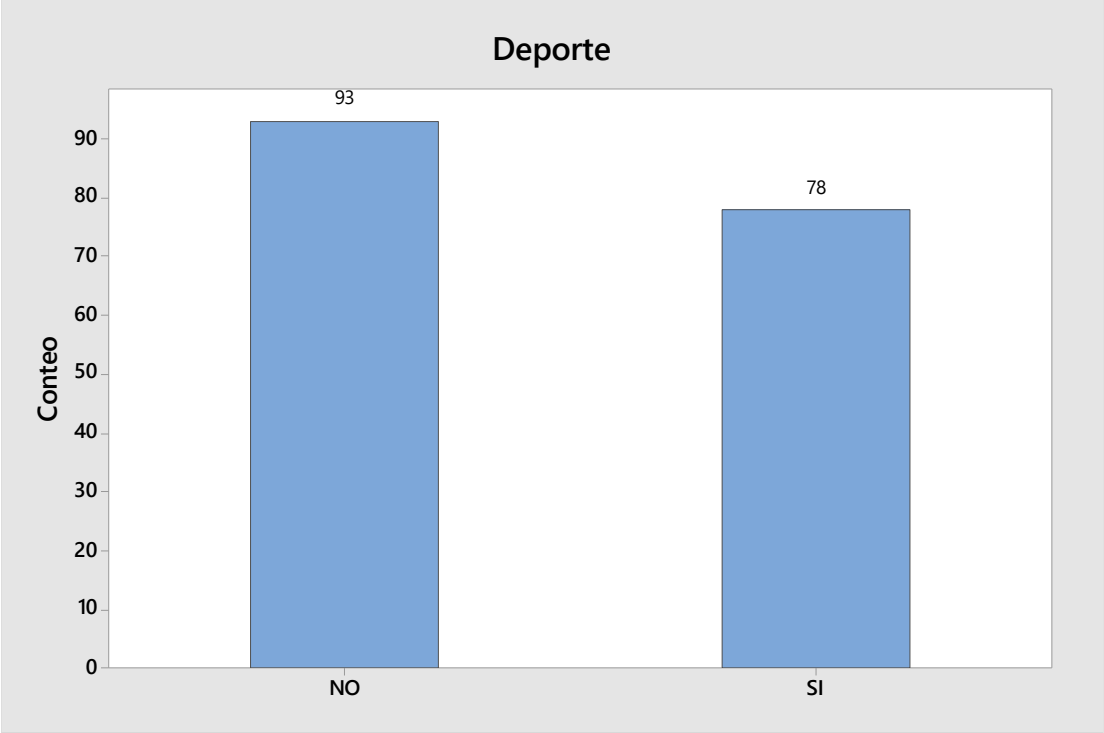


(B)

Fig. S.5. Factor tabaquismo, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).



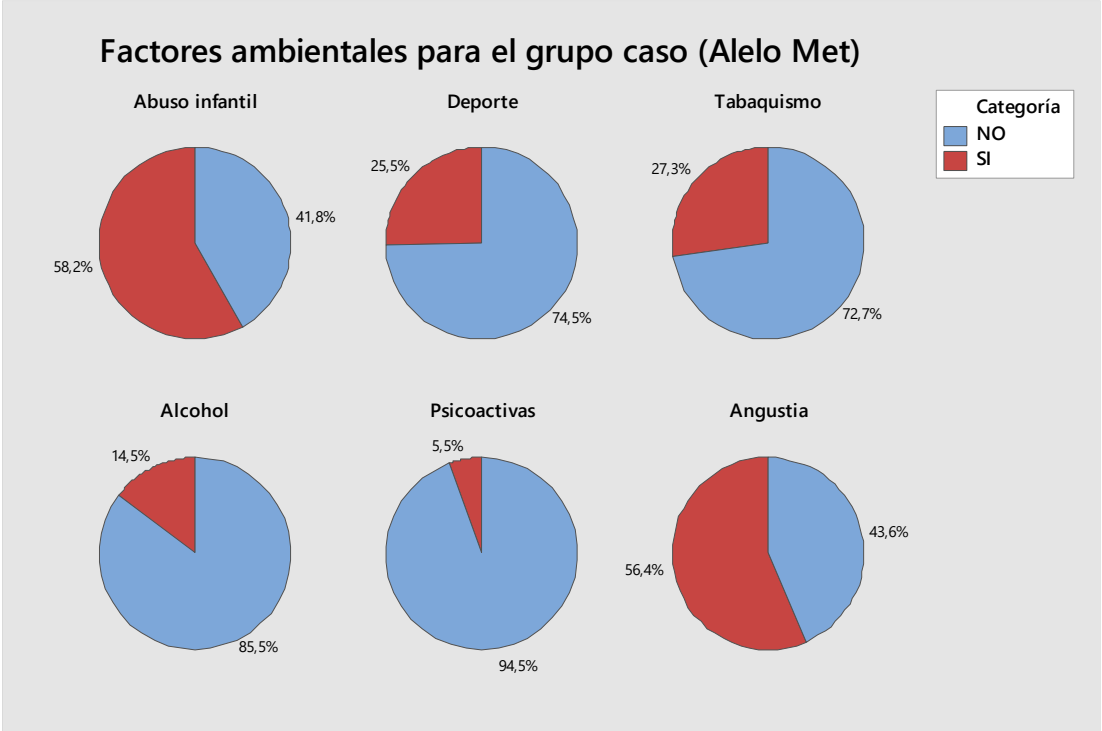
(A)



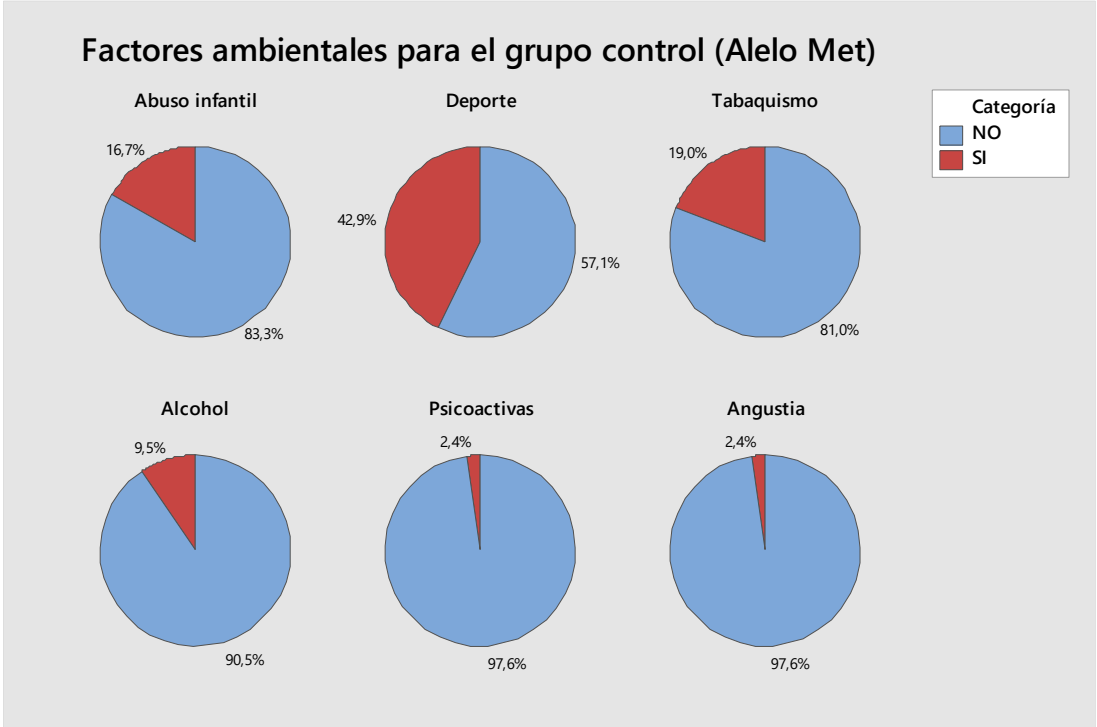
(B)

Fig. S.6. Factor deporte, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

S.2. Interacción gen BDNF - Ambiente

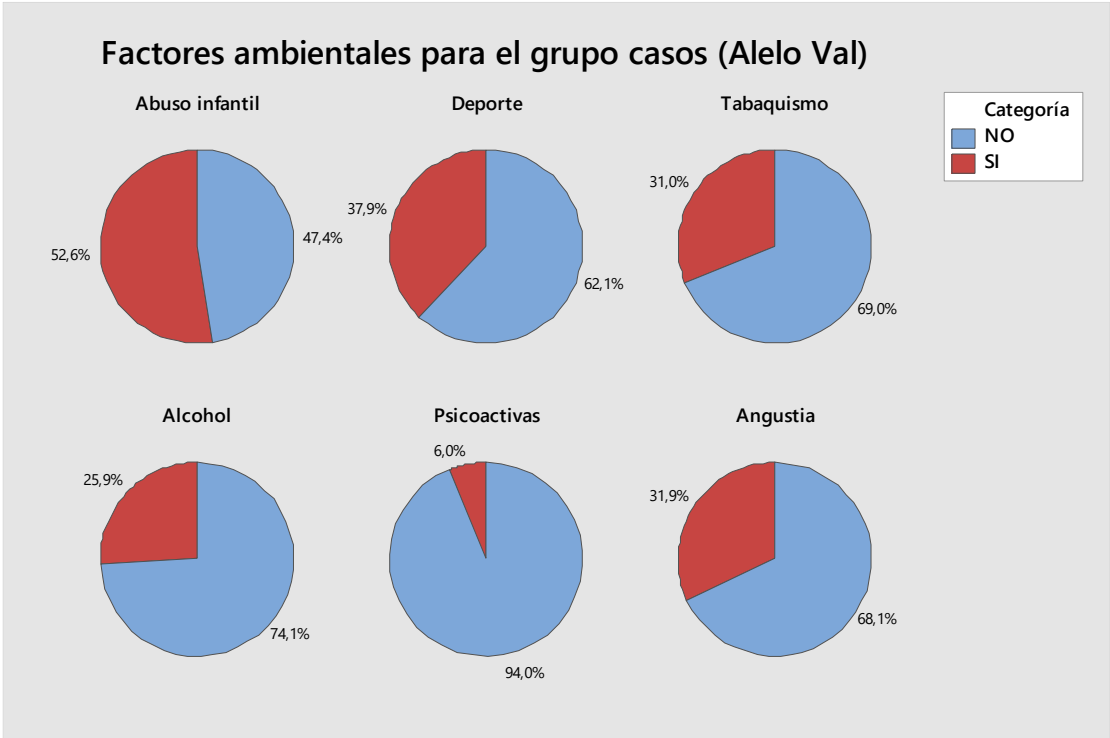


(A)

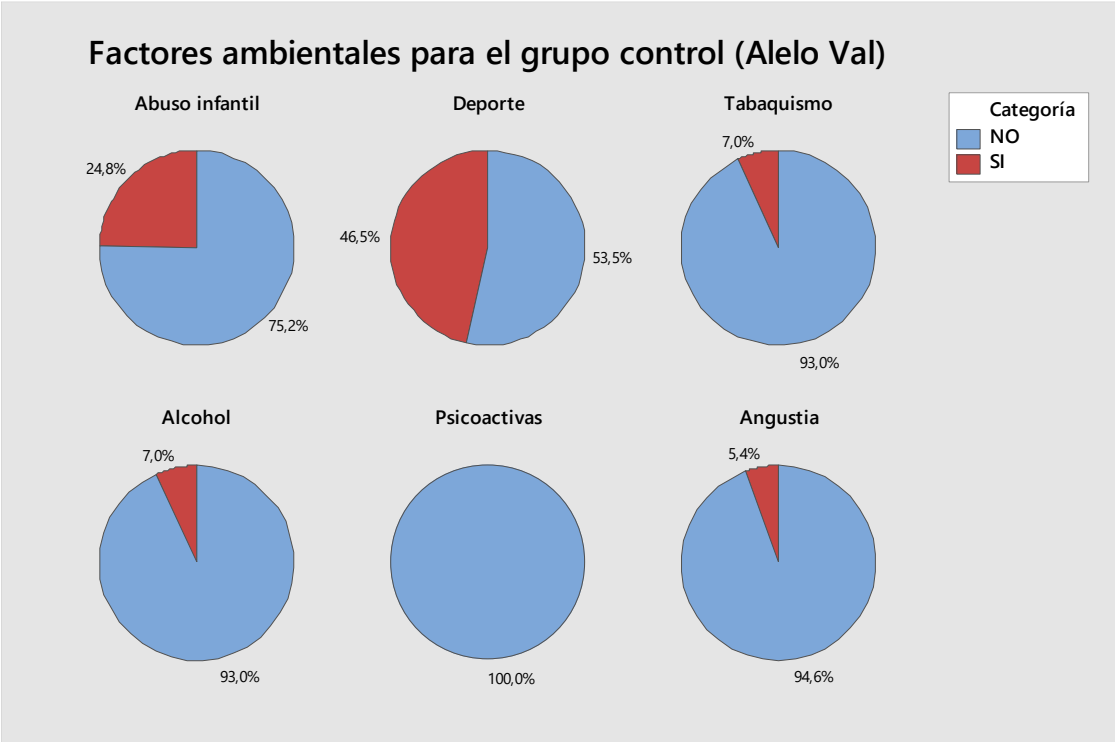


(B)

Fig. S.7. Diferentes factores ambientales y estresores (Abuso infantil, deporte tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas, angustia) para individuos portadores del alelo met, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).



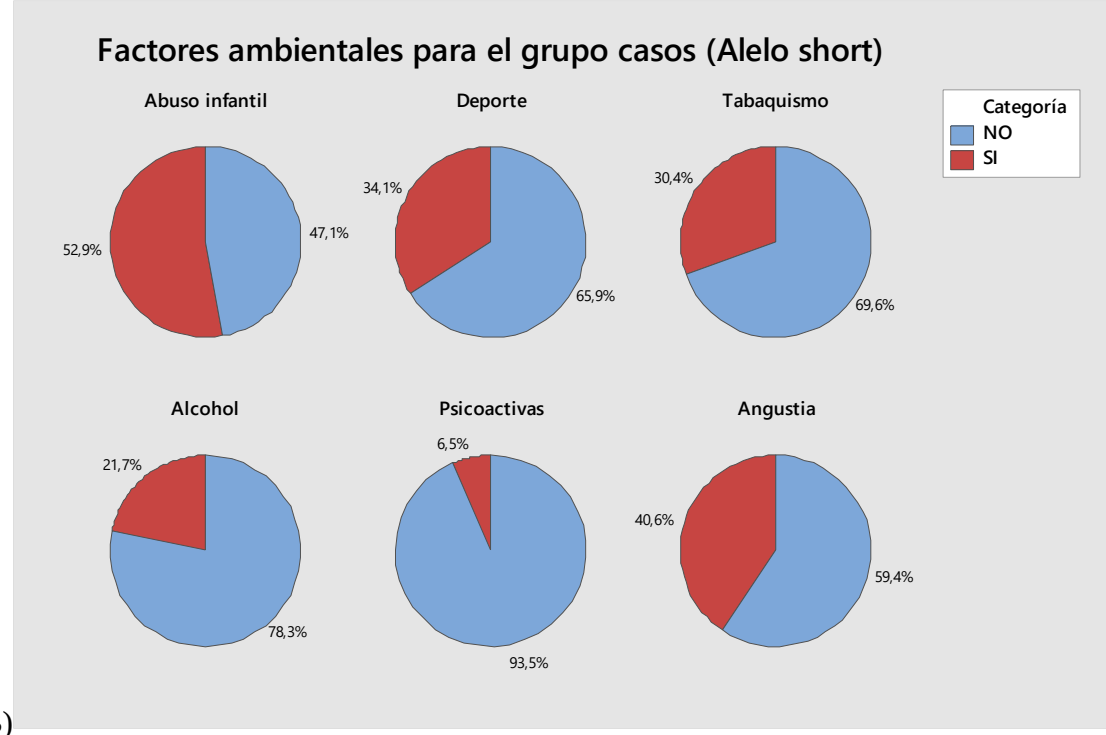
(A)



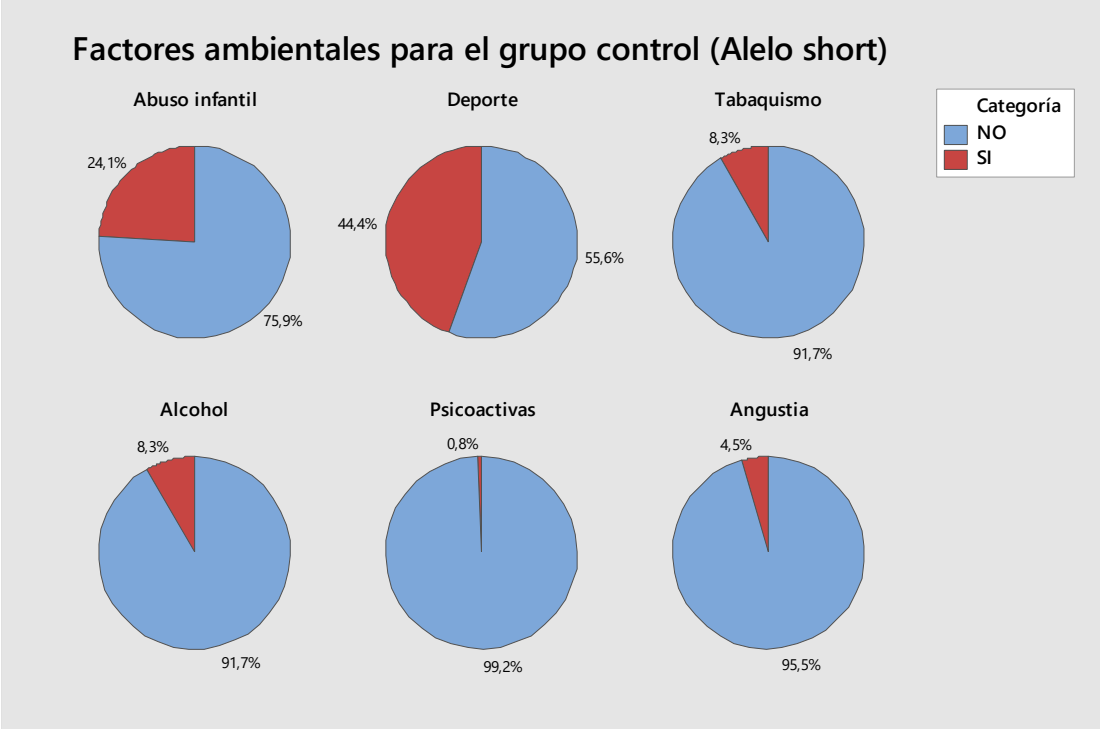
(B)

Fig. S.8. Diferentes factores ambientales y estresores (Abuso infantil, deporte tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas, angustia) para individuos portadores del alelo val, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

S.3. Interacción región 5-HTTLPR - Ambiente

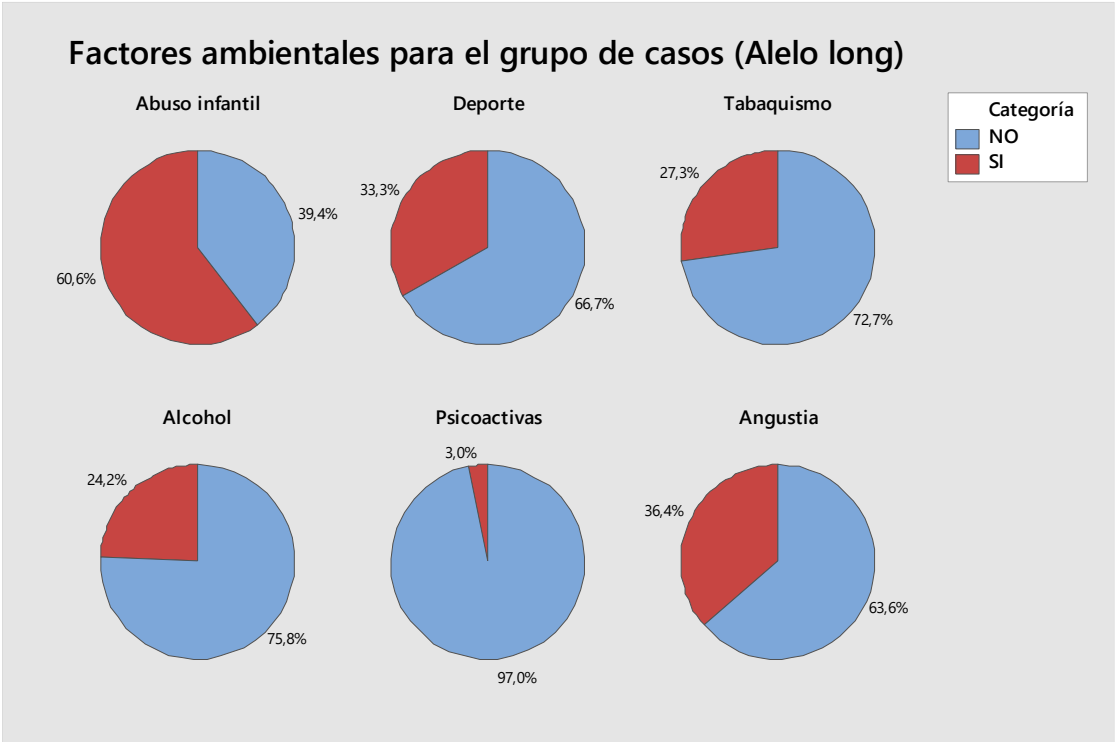


(B)

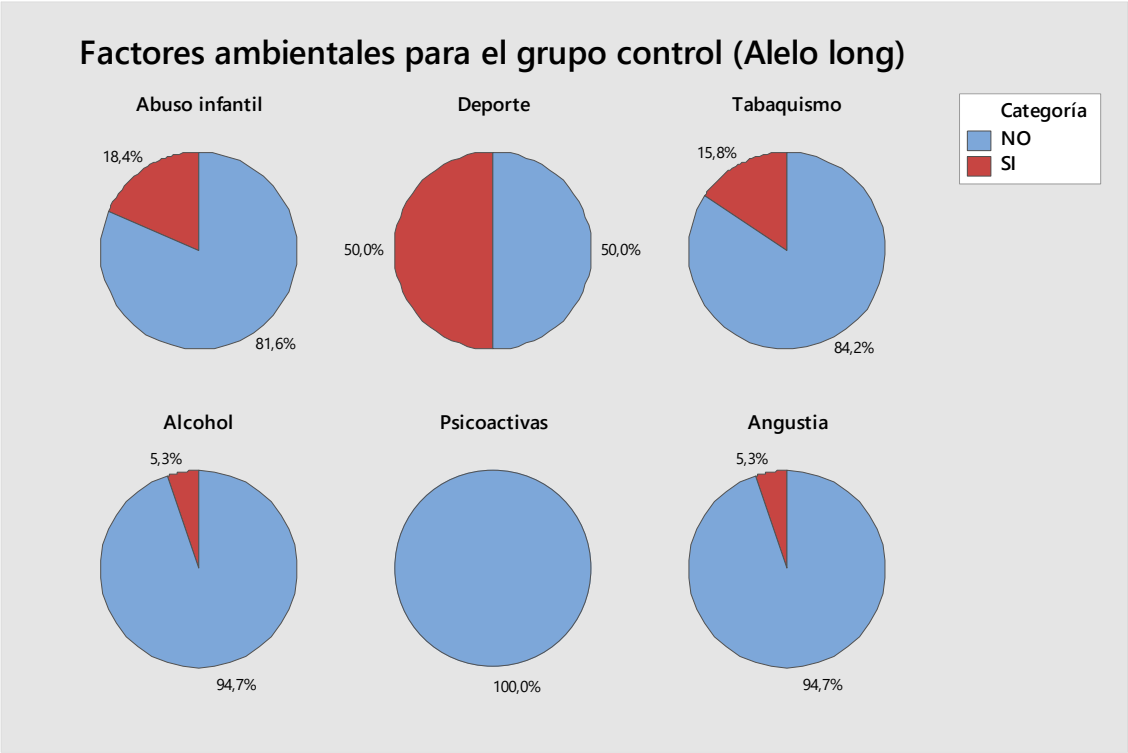


(A)

Fig. S.9. Diferentes factores ambientales y estresores (Abuso infantil, deporte tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas, angustia) para individuos portadores del alelo short, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).



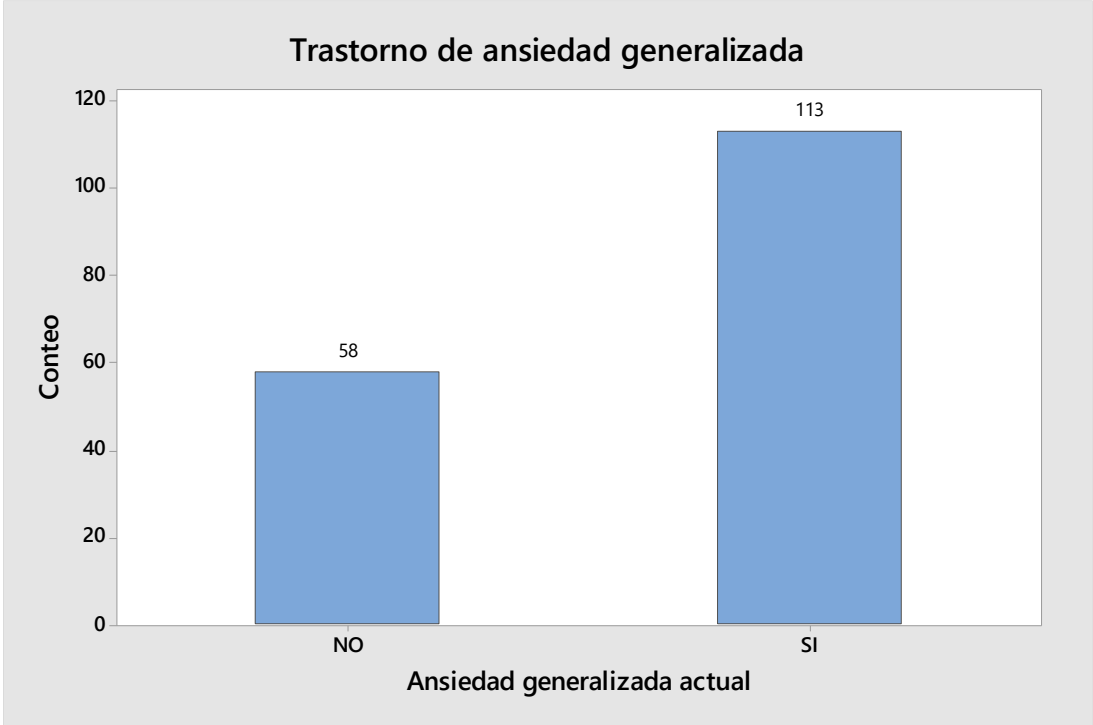
(A)



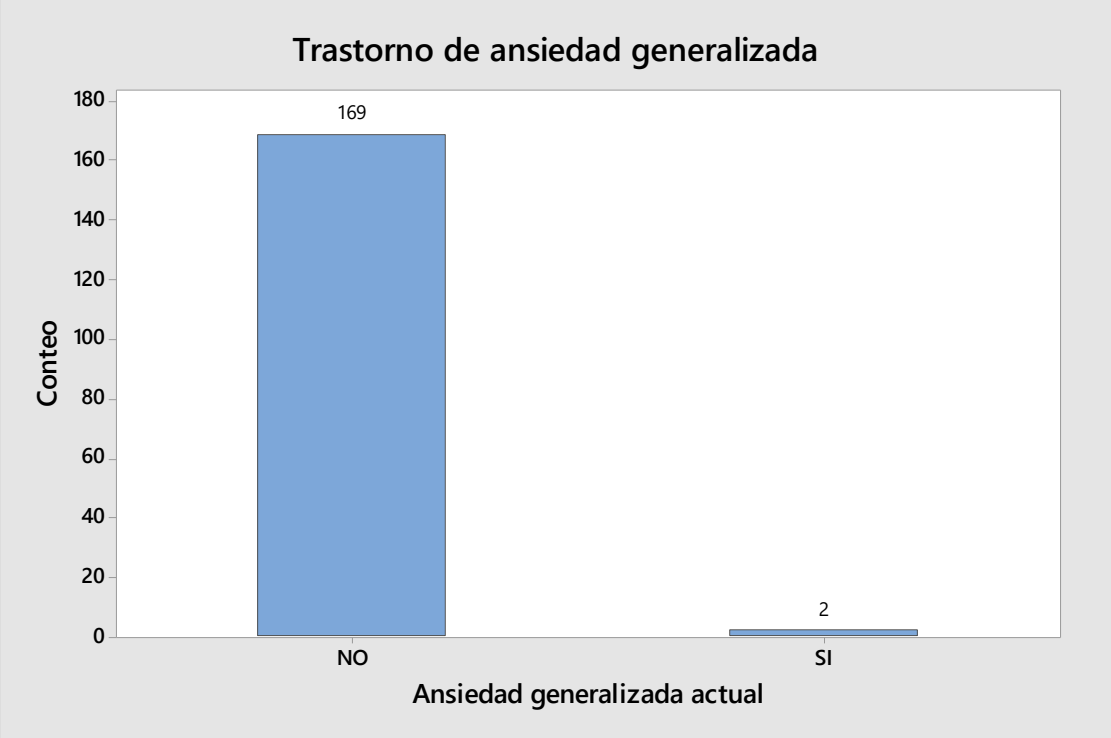
(B)

Fig. S.10. Diferentes factores ambientales y estresores (Abuso infantil, deporte tabaquismo, alcohol, sustancias psicoactivas, angustia) para individuos portadores del alelo long, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

S.4. Trastornos mentales

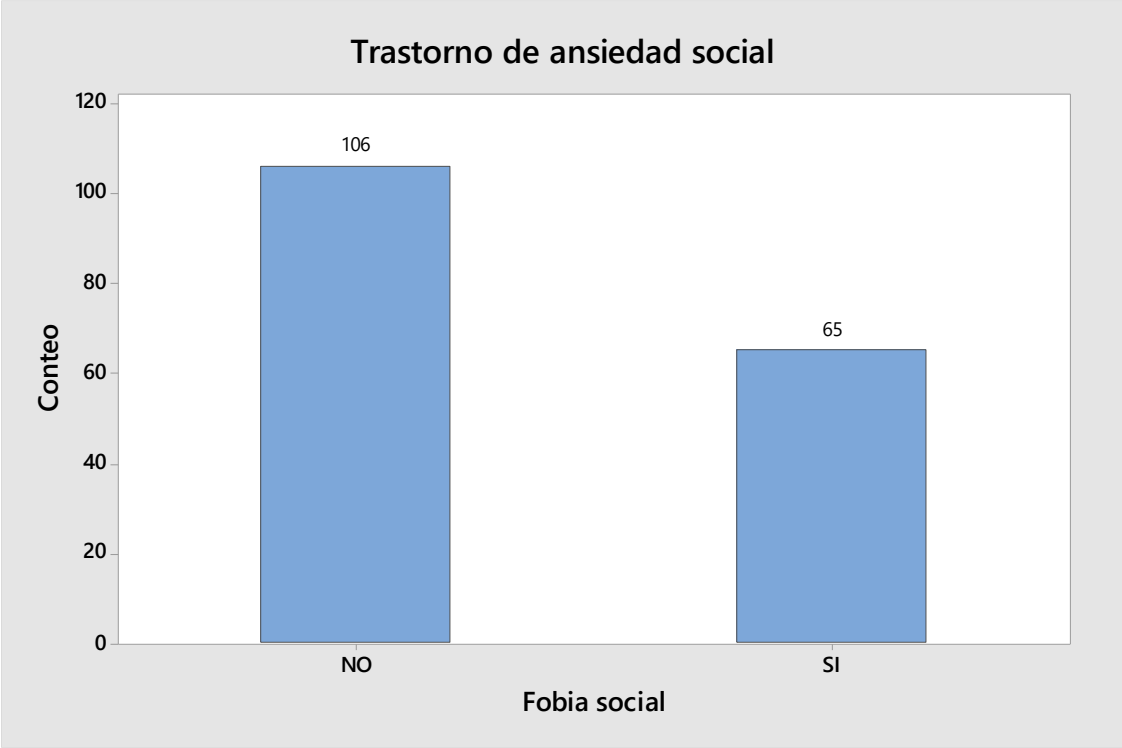


(A)

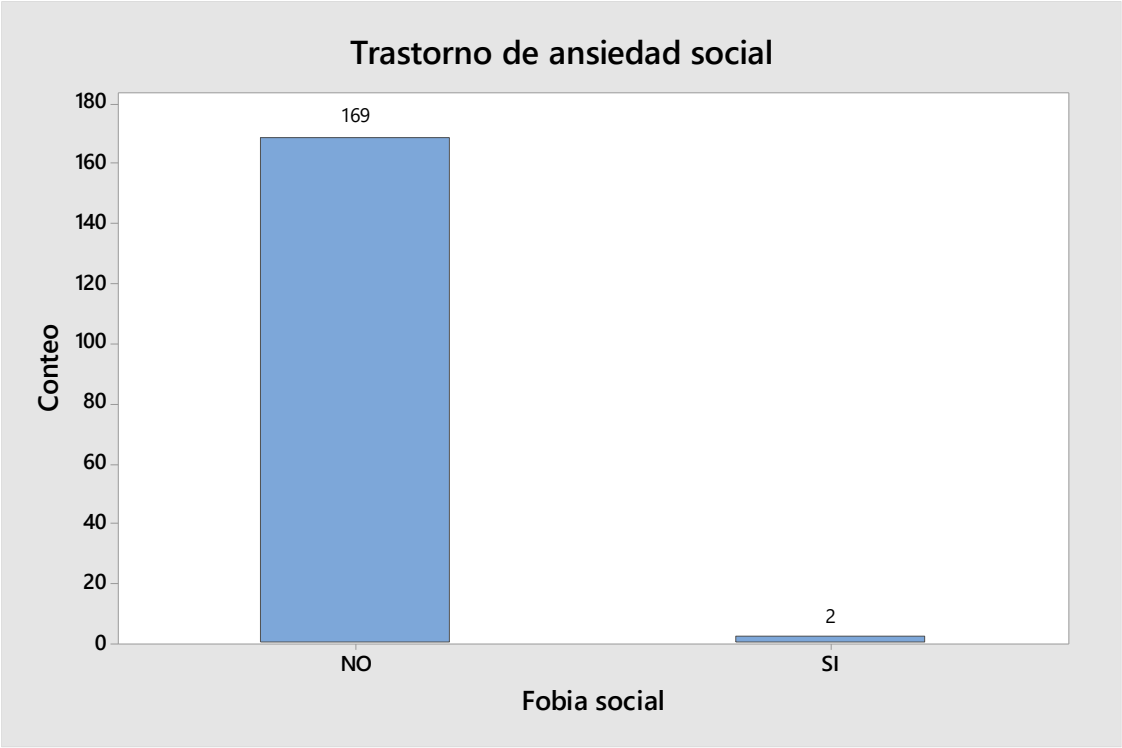


(B)

Fig. S.11. Trastorno de ansiedad generalizada, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

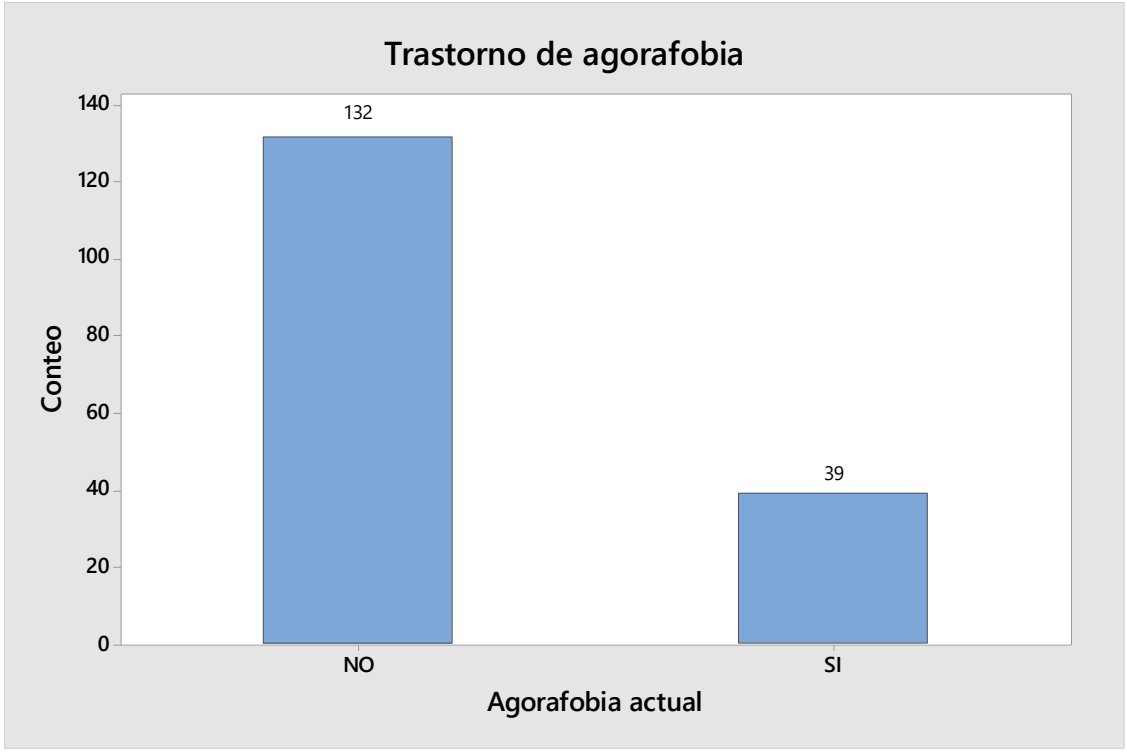


(A)

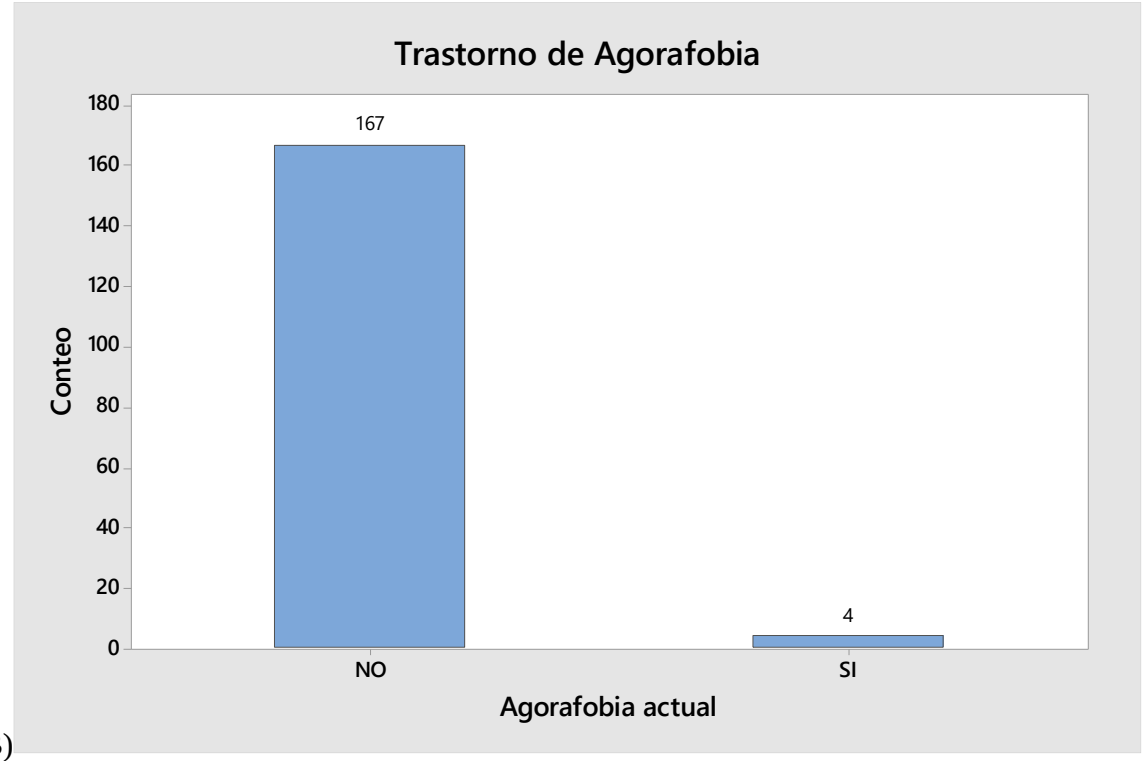


(B)

Fig. S.12. Trastorno de ansiedad social (fobia social), conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

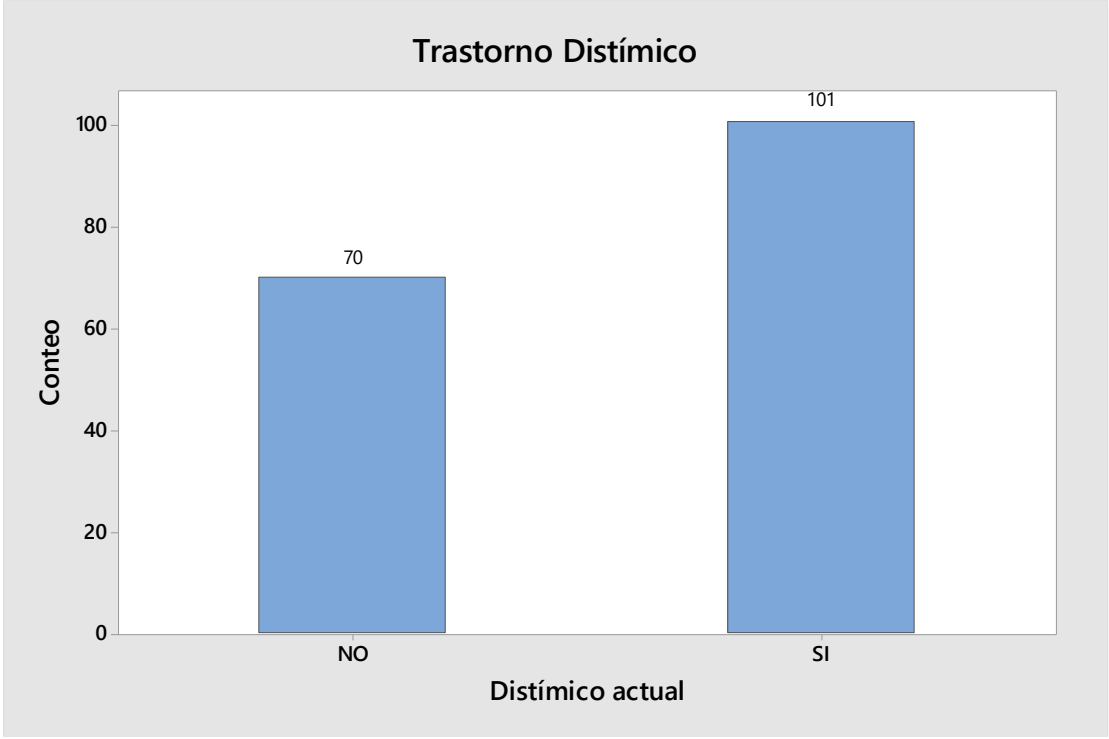


(A)

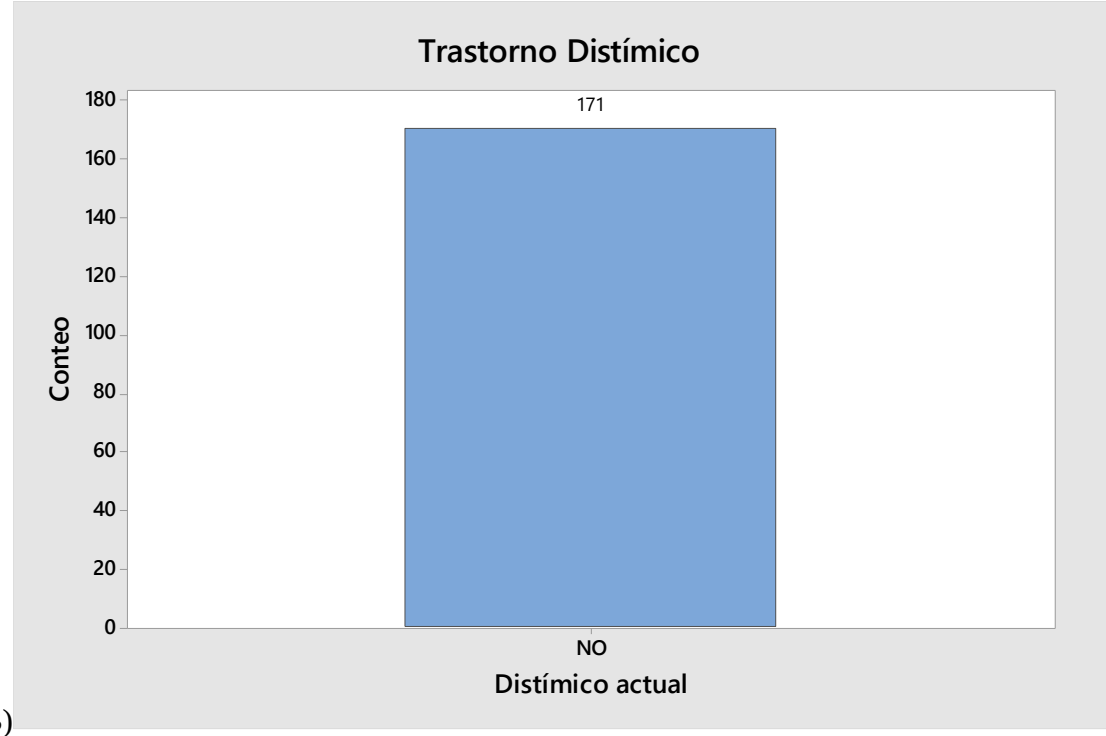


(B)

Fig. S.13. Trastorno de agorafobia, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).



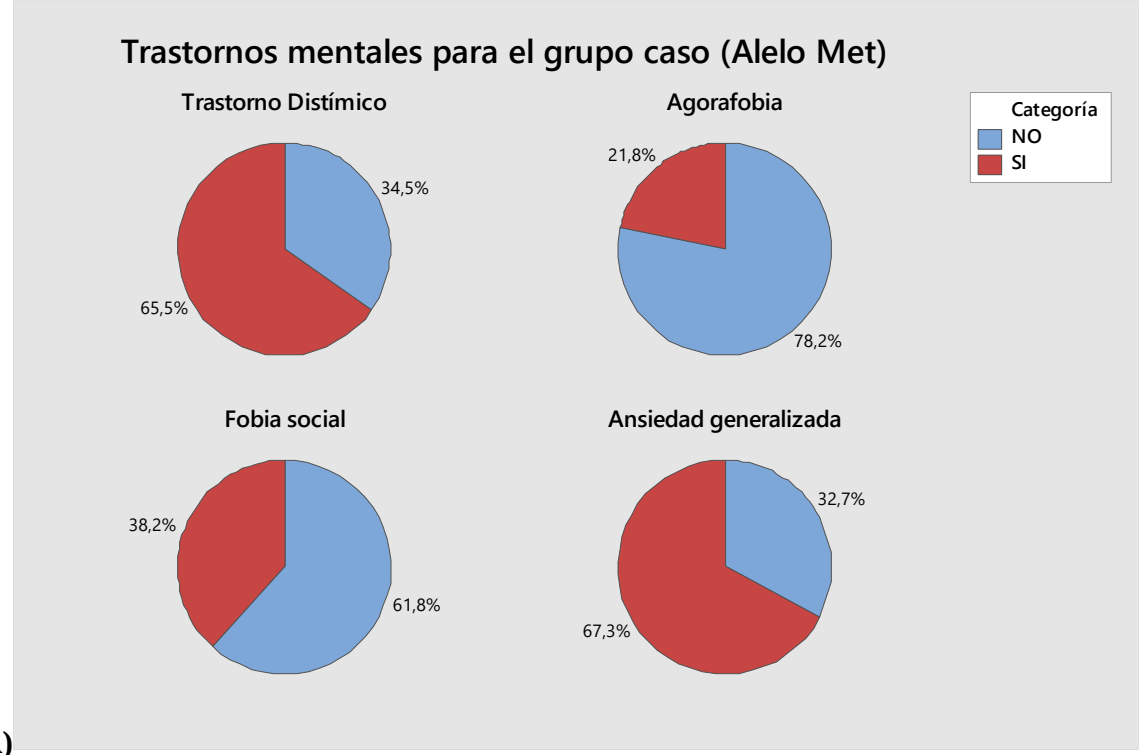
(A)



(B)

Fig. S.14. Trastorno distímico, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

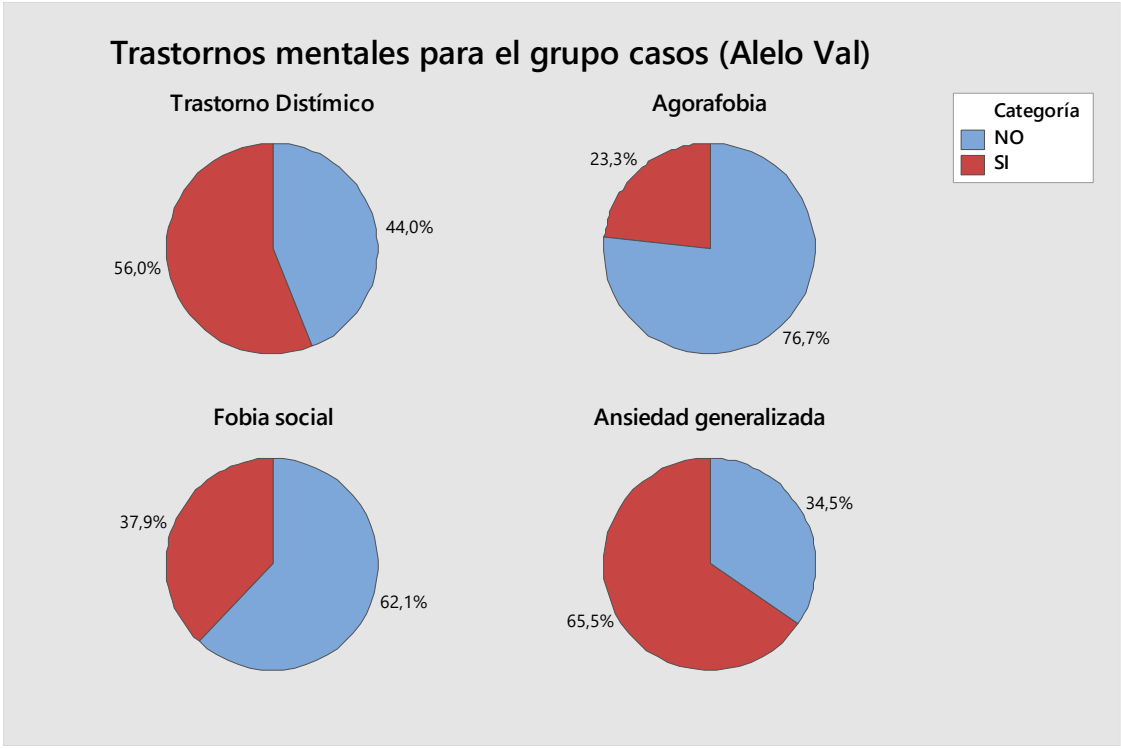
S.5. Interacción gen BDNF – Trastornos mentales



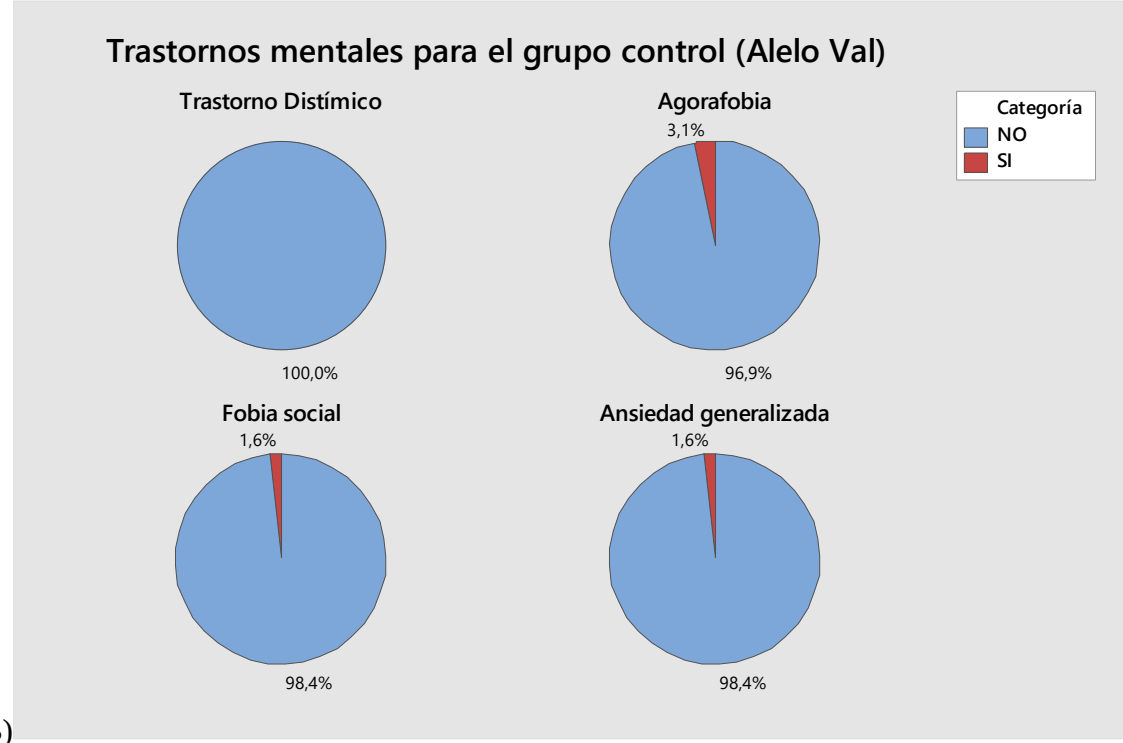
(A)

(B)

Fig. S.15. Diferentes trastornos mentales (Trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada) para individuos portadores del alelo met, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).



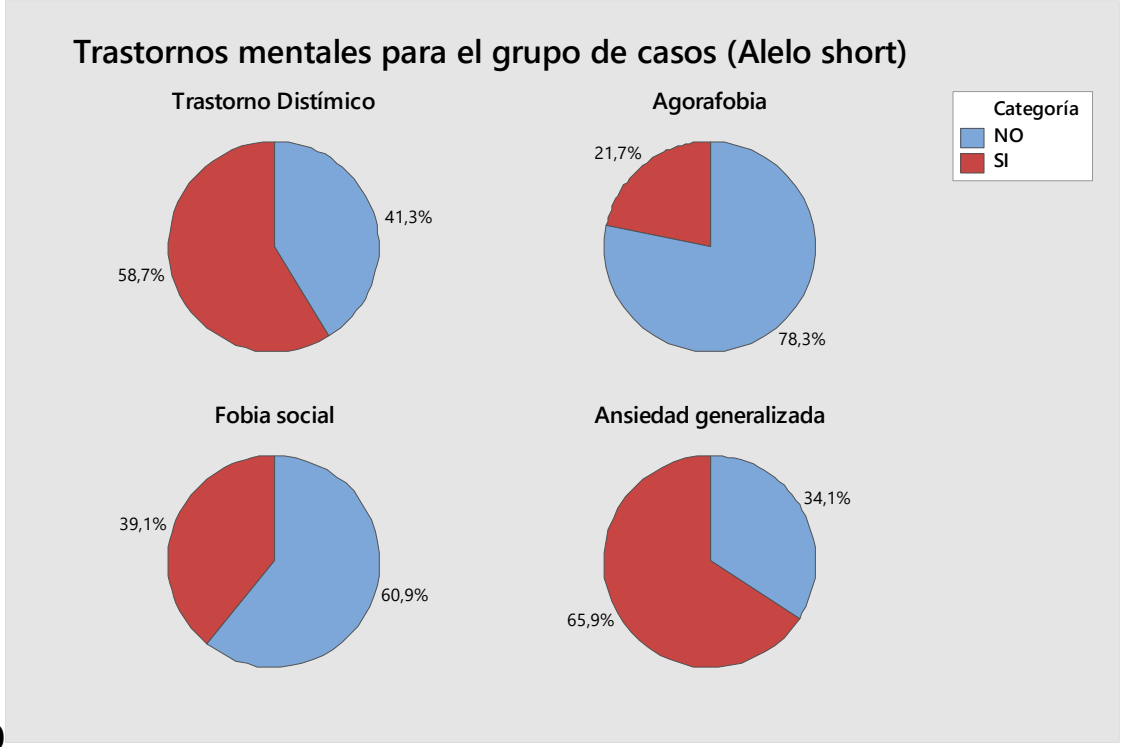
(A)



(B)

Fig. S.16. Diferentes trastornos mentales (Trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada) para individuos portadores del alelo val, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

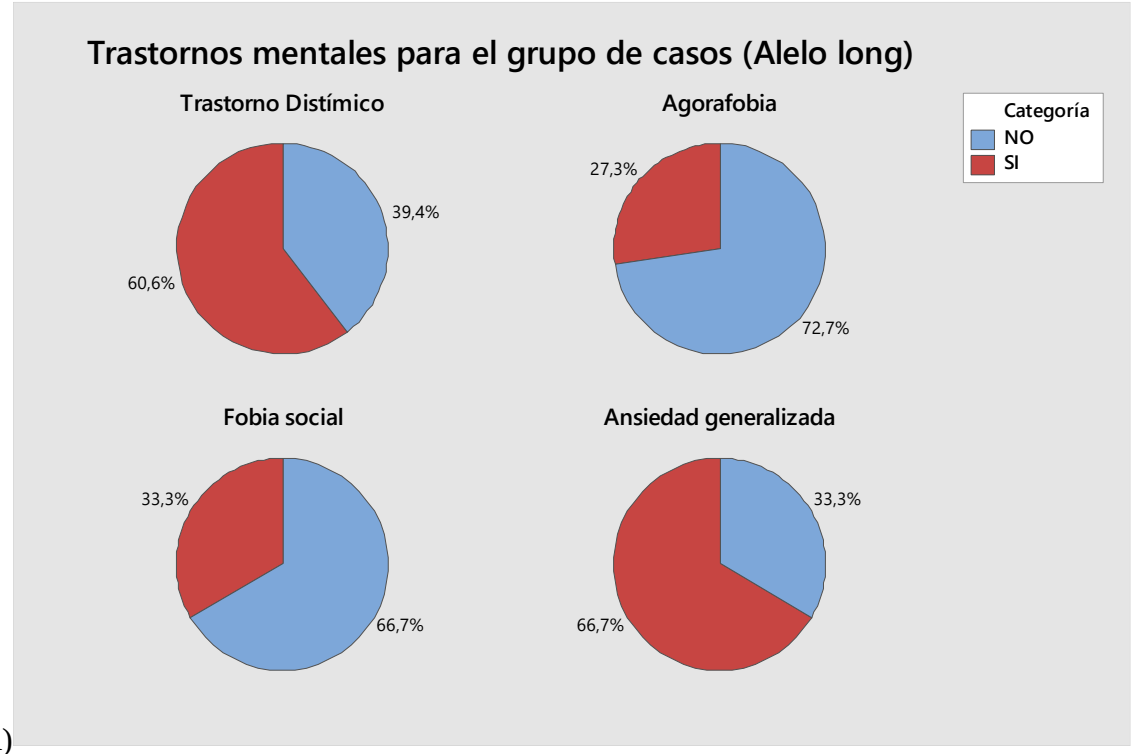
S.6. Interacción región 5-HTTLPR– Trastornos mentales



(A)

(B)

Fig. S.17. Diferentes trastornos mentales (Trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada) para individuos portadores del alelo short, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

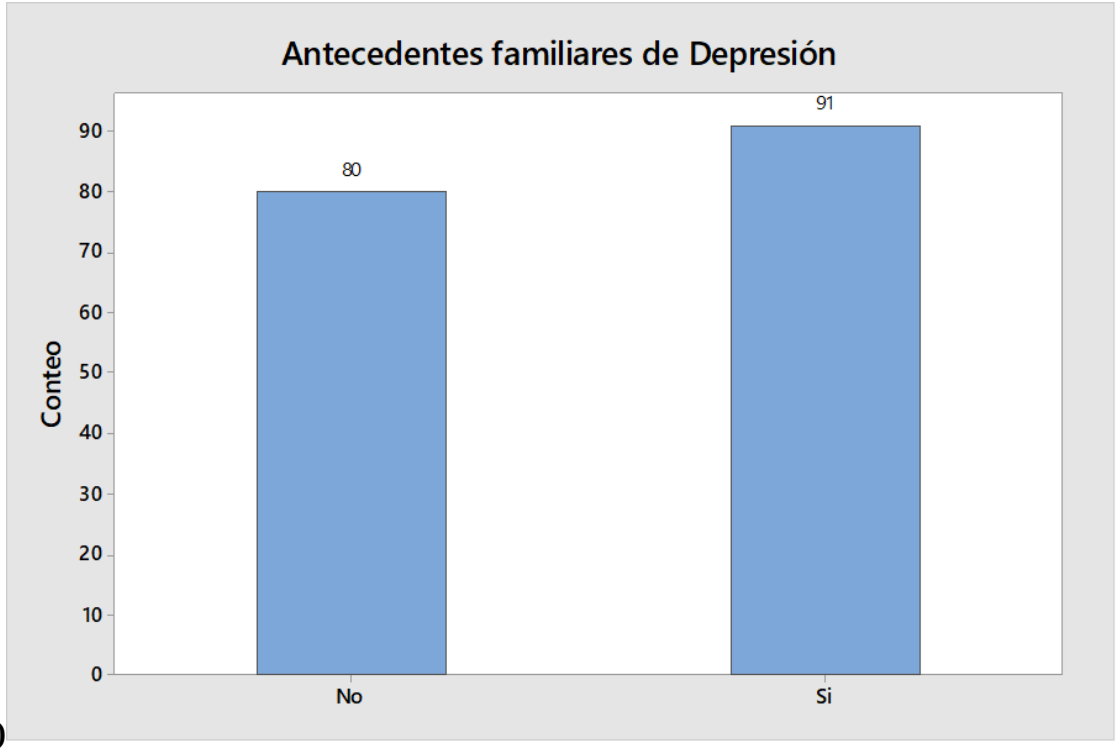


(A)

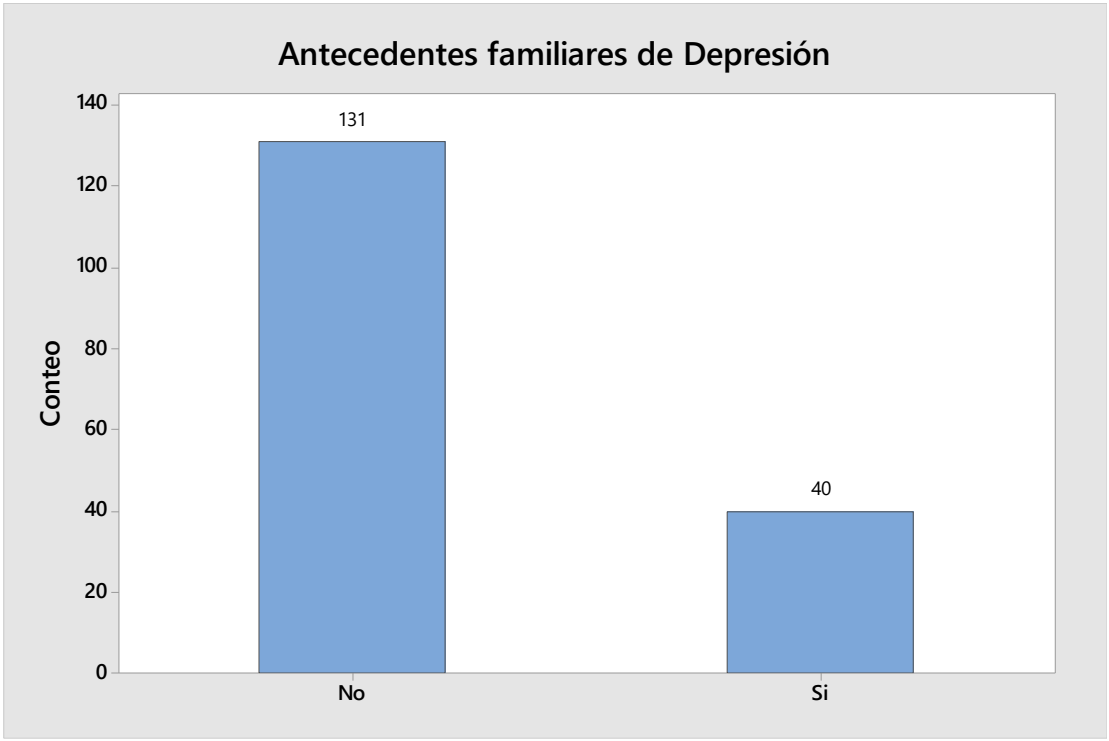
(B)

Fig. S.18. Diferentes trastornos mentales (Trastorno distímico, trastorno de agorafobia, trastorno de ansiedad social y trastorno de ansiedad generalizada) para individuos portadores del alelo long, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

S.7. Antecedentes familiares

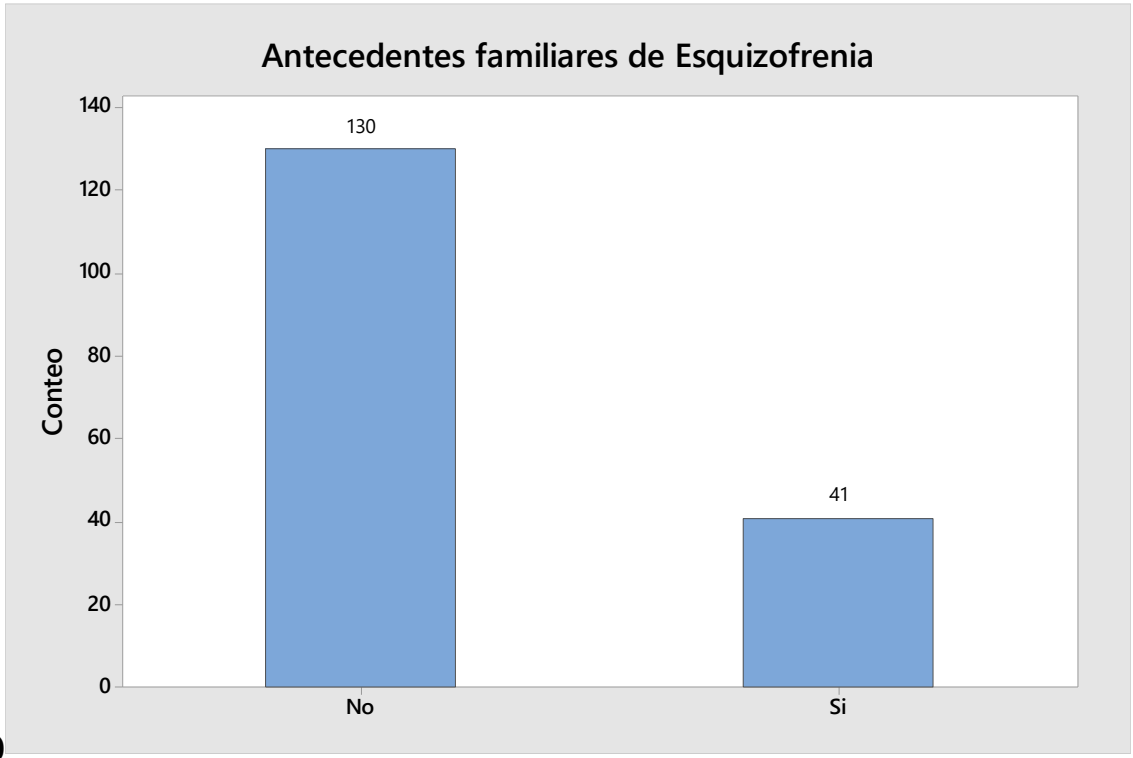


(A)

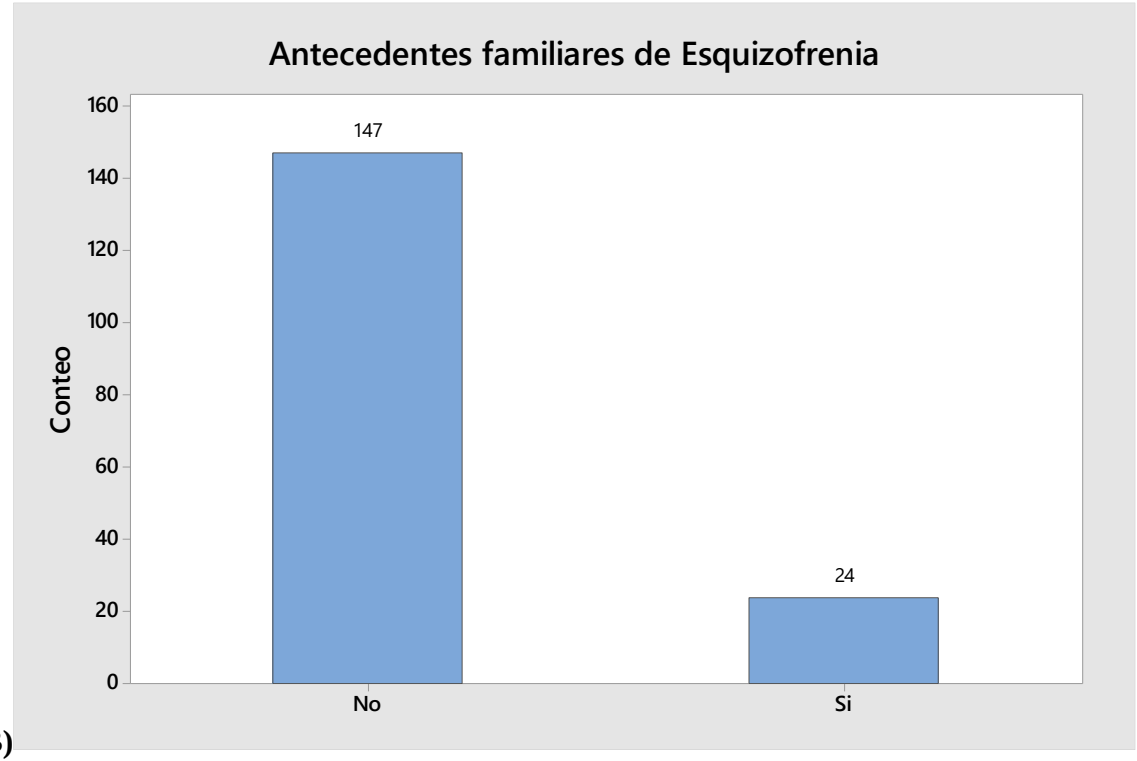


(B)

Fig. S.19. Antecedentes familiares de depresión, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).



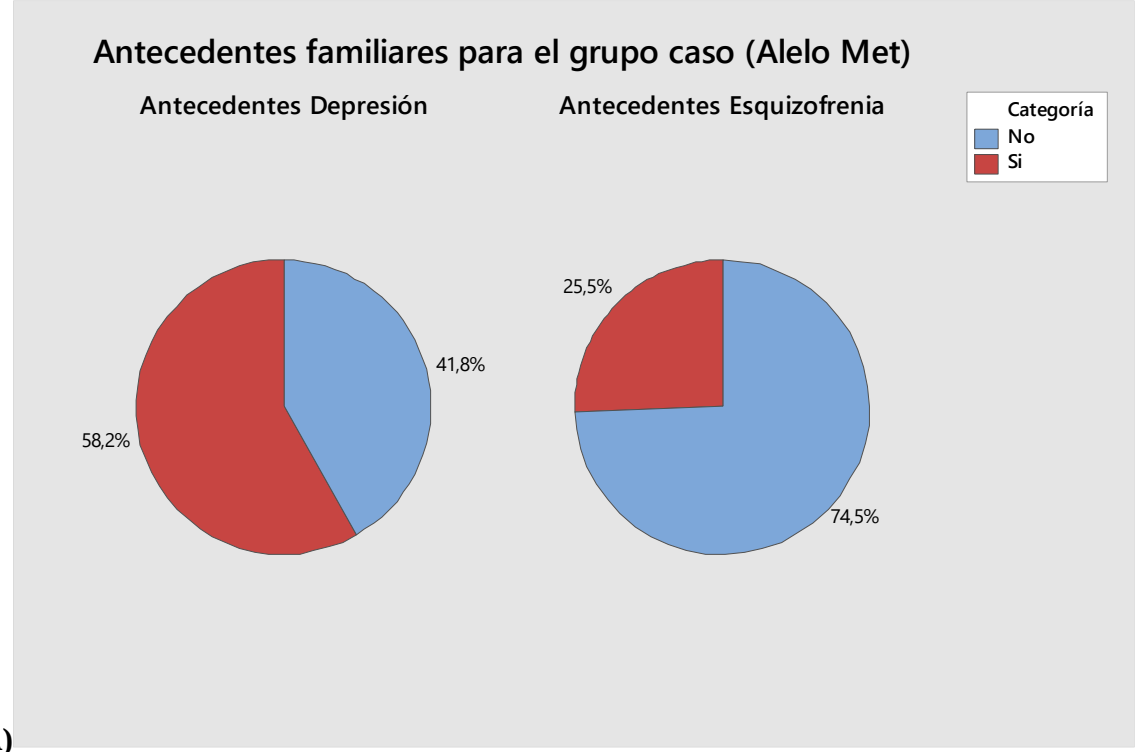
(A)



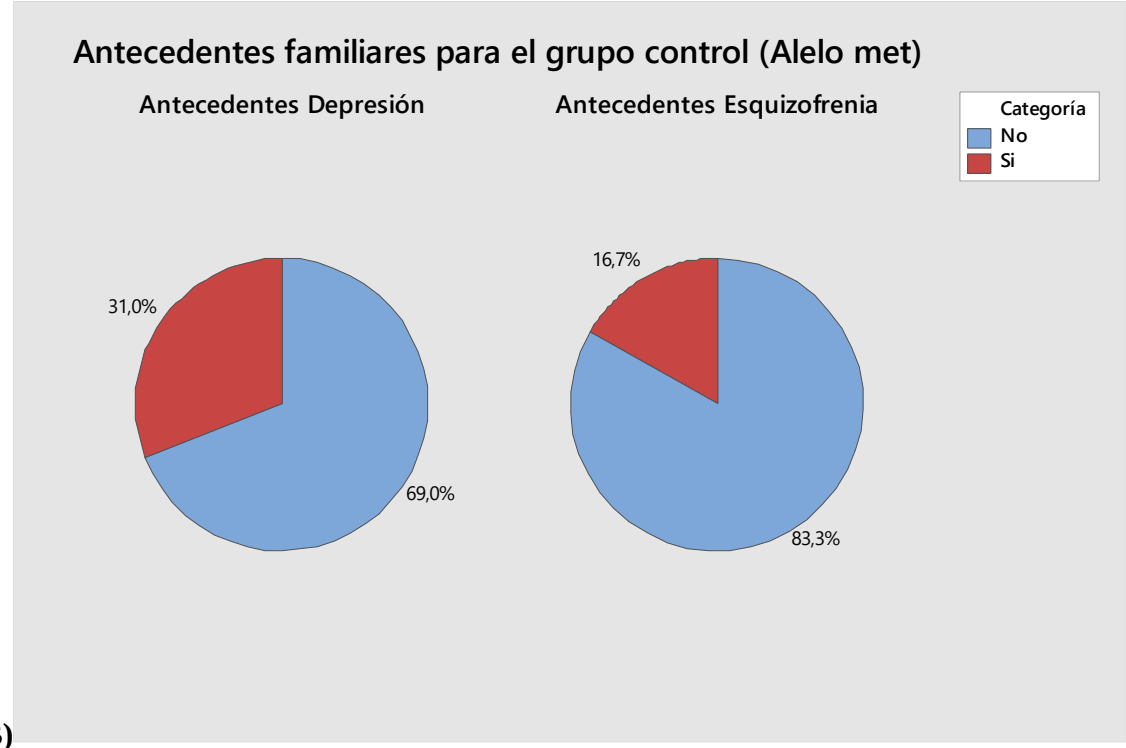
(B)

Fig. S.20. Antecedentes familiares de esquizofrenia, conteo de individuos para el grupo casos (A) y grupo control (B).

S.8. Interacción del gen BDNF– Antecedentes familiares

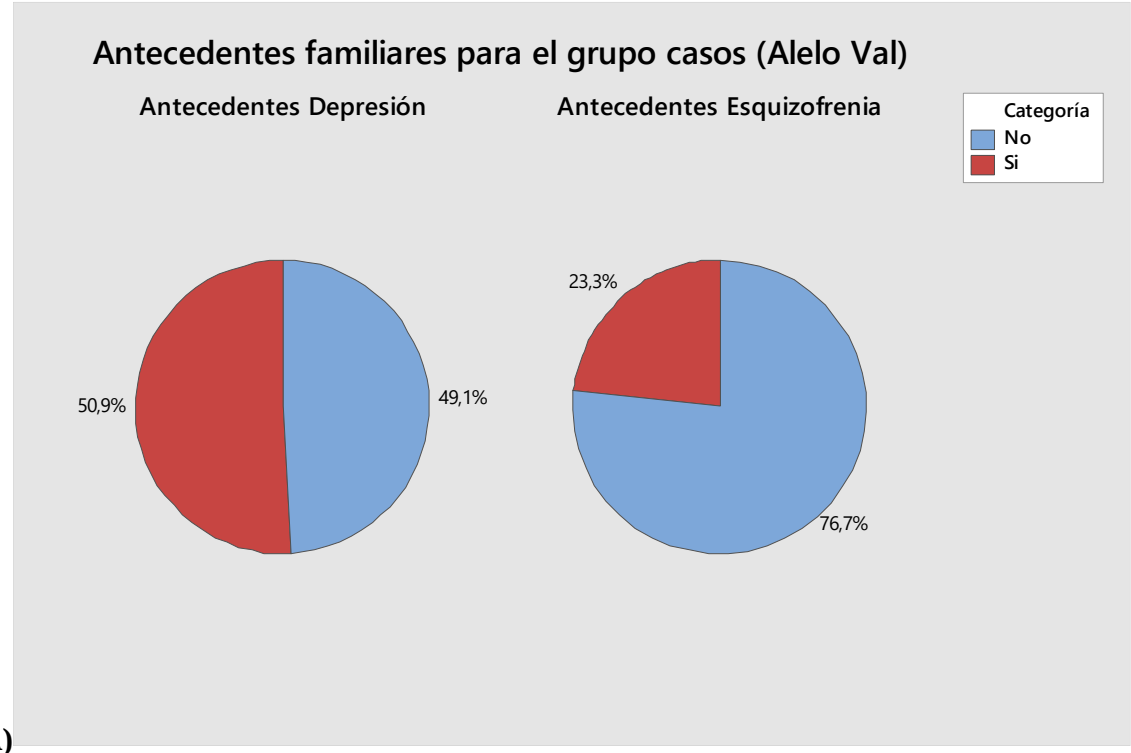


(A)

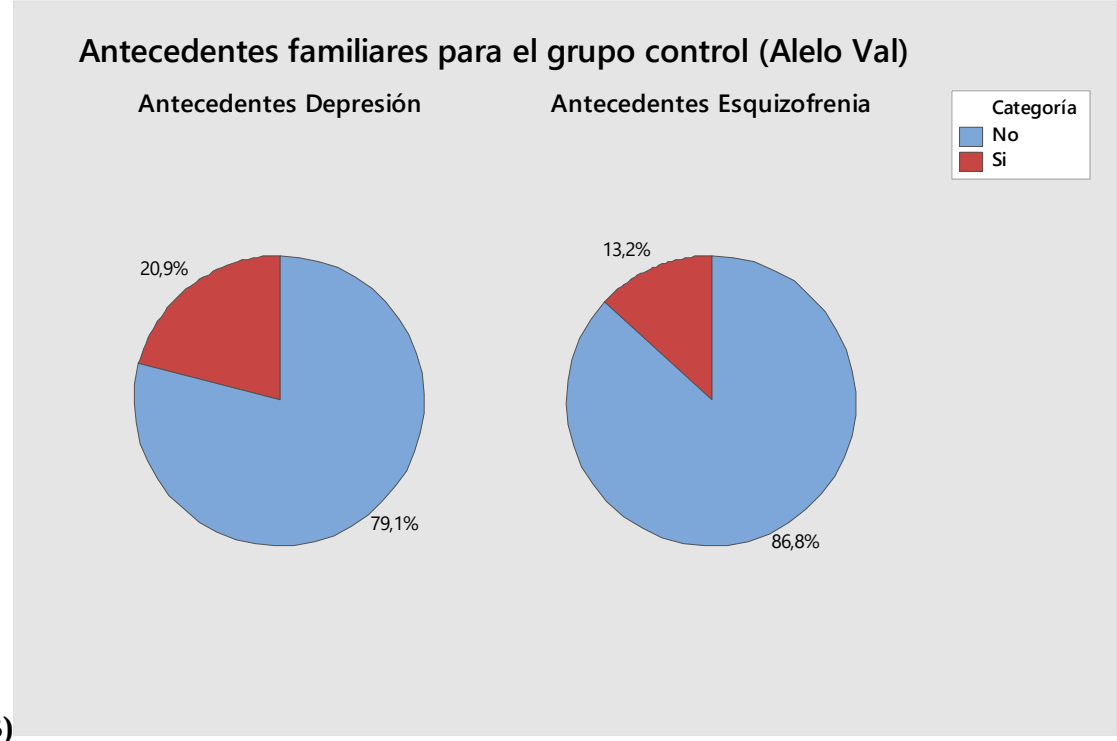


(B)

Fig. S.21. Antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia para individuos portadores del alelo met, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).



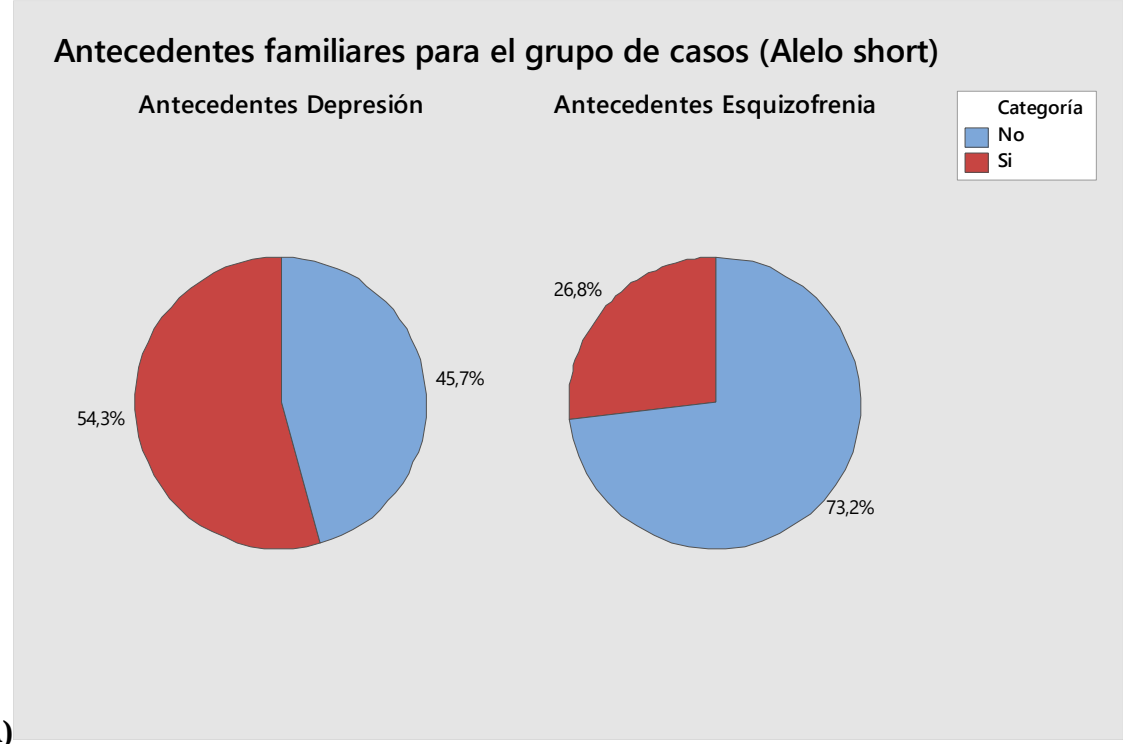
(A)



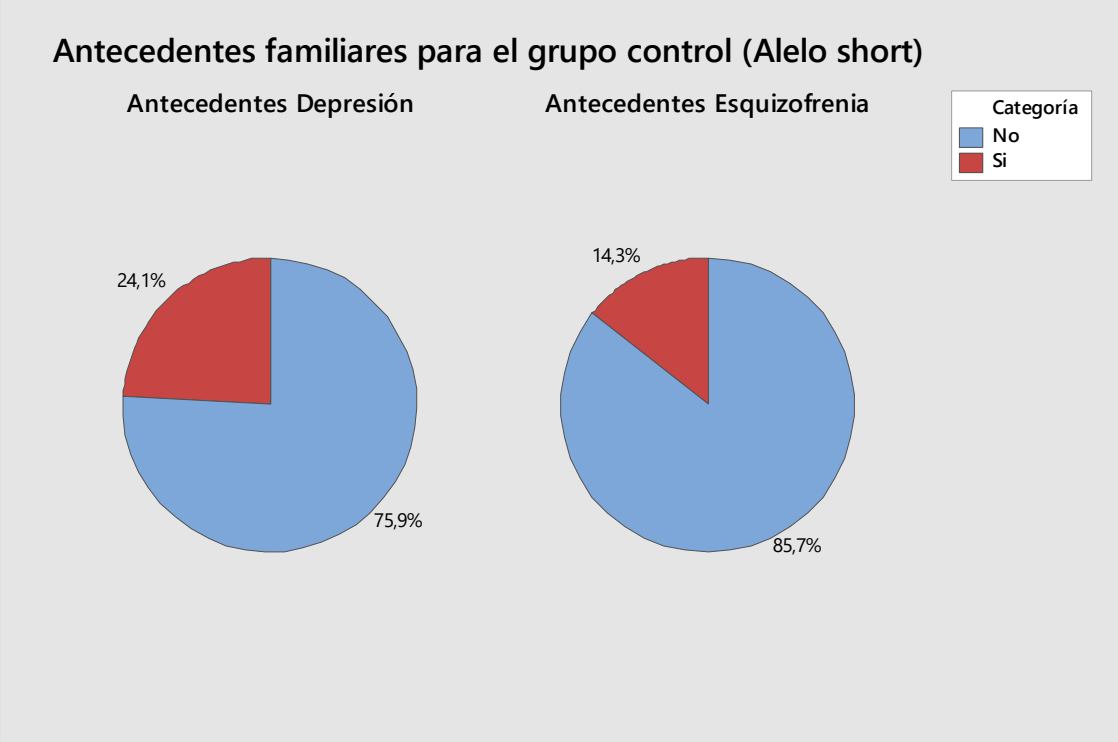
(B)

Fig. S.22. Antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia para individuos portadores del alelo val, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).

S.9. Interacción región 5-HTTLPR– Antecedentes familiares

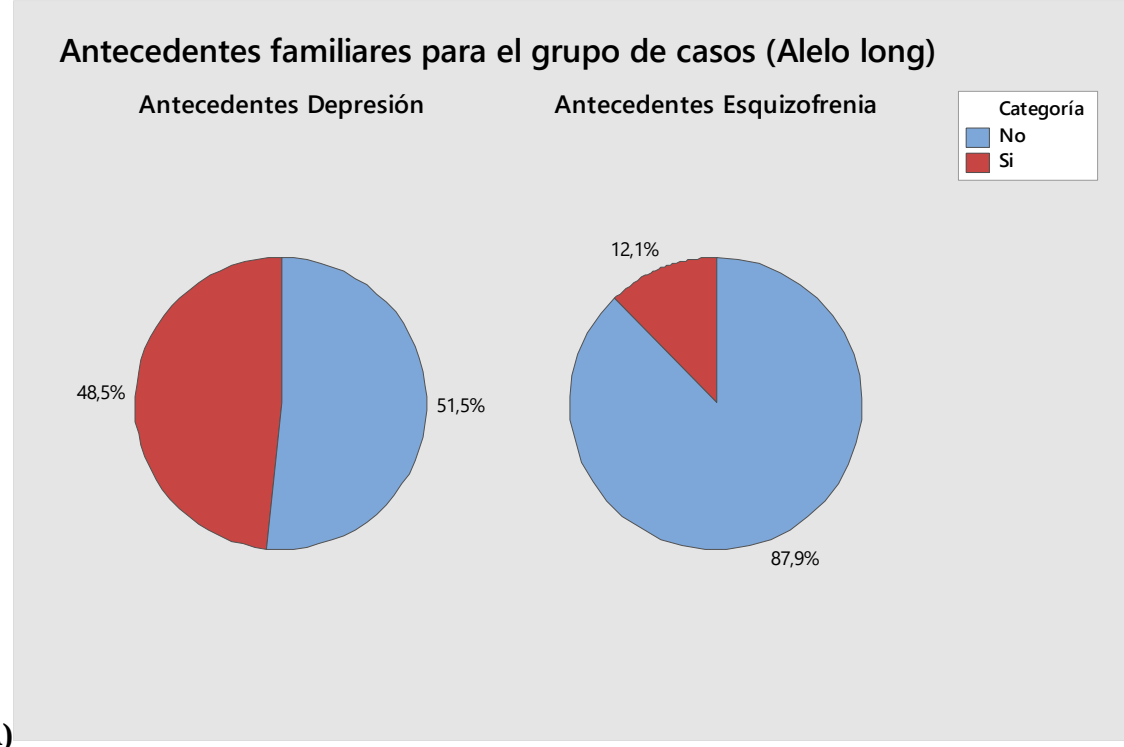


(A)

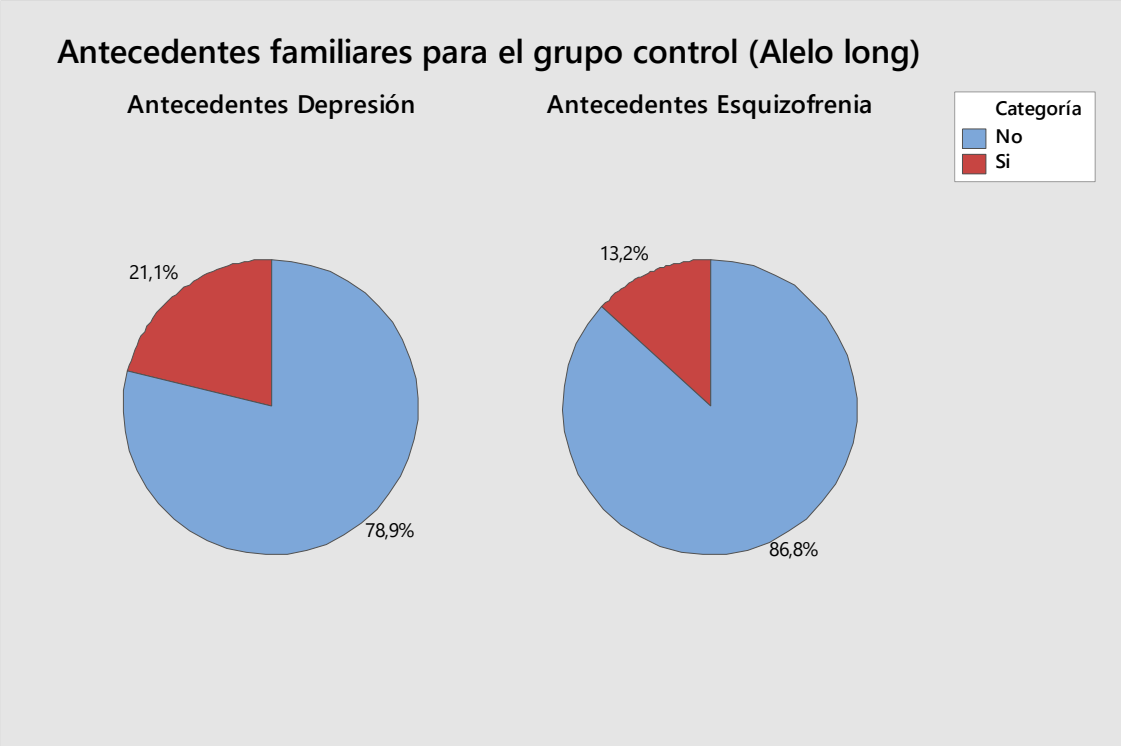


(B)

Fig. S.23. Antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia para individuos portadores del alelo short, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).



(A)



(B)

Fig. S.24. Antecedentes familiares de depresión y esquizofrenia para individuos portadores del alelo long, en el grupo caso (A) y el grupo control (B).