



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA
Master en Ciencias del Sistema Nervioso

Trabajo Fin de Master

Ambiente, Epigenética y Depresión

Convocatoria de Septiembre 2017

Autor: Sergio Fernández García

Tutora: María del Carmen Sánchez Amate

Índice

Resumen / Abstract	1
1. Introducción	2
1.1. Definición de depresión	2
1.2. Vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión	2
1.3. Epigenética y mecanismos epigenéticos	4
2. Método	7
3. Resultados	8
3.1. Factores ambientales	8
3.1.1. <i>Estrés Temprano y Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal</i>	8
3.1.2. <i>Inflamación y depresión</i>	13
3.2. Genes de vulnerabilidad	16
3.2.1. <i>Gen transportador de serotonina (SLC6A4)</i>	16
3.2.2. <i>Factor silenciador neuronal restrictivo (NRSF)</i>	18
3.2.3. <i>Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)</i>	18
3.2.4. <i>Gen de receptores de glucocorticoides (FKBP5)</i>	20
3.2.5. <i>Gen de monoamino oxidasa A (MAOA)</i>	21
4. Conclusiones	22
5. Referencias Bibliográficas	23

Resumen

La depresión es un trastorno caracterizado principalmente por la presencia de un estado de ánimo depresivo, anhedonia, insomnio, entre otros, al mismo tiempo que se produce un deterioro en el área social, ocupacional y personal. Su origen aún no está del todo claro, aunque numerosas investigaciones apuntan a un papel importante de los genes en su interacción con el ambiente. Procesos como la inflamación o el estrés temprano producen alteraciones funcionales en el eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) a través de modificaciones en la expresión genética, que pueden mantenerse a lo largo de la vida. Dichas modificaciones se llevan a cabo a través de los mecanismos epigenéticos, que producen cambios en la cromatina, o incluso en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN), en función del tipo de entorno o estimulación externa, alterando la expresión de determinados genes, que han sido relacionados con la aparición o protección del trastorno depresivo. Hasta ahora, se han realizado distintas investigaciones en humanos y, sobre todo, en modelos animales, con el objetivo de determinar cuáles son los genes de vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión, y determinar cómo los factores ambientales pueden producir cambios en su expresión, a través de los mecanismos epigenéticos, y así profundizar en la etiología de la depresión. Por el momento, se han estudiado distintos genes, así como las proteínas resultantes de su transducción. Estas son: proteína transportadora de serotonina (5-HTTP), el Factor silenciador neuronal restrictivo (NRSF), el Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), los receptores de glucocorticoides (FKBP5) y la proteína monoamina oxidasa A (MAOA). El papel de los mecanismos epigenéticos como interfase entre los genes de vulnerabilidad y los factores ambientales abren la posibilidad de un nuevo abordaje terapéutico, el de los psicofármacos epigenéticos.

Palabras clave: Epigenética, Depresión, Estrés, Metilación, Eje HPA

Abstract

Depression is a disorder characterized mainly by the presence of a depressed mood, anhedonia, insomnia, among others, at the same time as there is a deterioration in the social, occupational and personal area. Its origin is not clear yet, although numerous research points to an important role of genes in their interaction with the environment. Processes such as inflammation or early life stress produce functional alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis through modifications in gene expression, which can be maintained throughout life. These modifications are carried out through epigenetic mechanisms, which produce changes in chromatin, or even in Deoxyribonucleic Acid (DNA), depending on the type of environment or external stimulation, altering the expression of certain genes, which have been related with the occurrence or protection of depressive disorder. Several investigations have been done in humans and, especially, in animal models, to determining the genes of vulnerability in the development of depression, and to determine how environmental factors can produce changes in their expression, through epigenetic mechanisms, and thus to investigate the etiology of depression. At the moment, different genes have been studied, as well as the proteins resulting from their transduction. These are: serotonin transporter protein (5-HTP), Neuronal Restrictive Silencing Factor (NRSF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), regulator of glucocorticoid receptors (FKBP5) and monoamine oxidase A (MAOA) protein. The role of epigenetic mechanisms as an interface between vulnerability genes and environmental factors opens the possibility of a new therapeutic approach, the epigenetic psychotropic drugs.

Keywords: Epigenetic, Depression, Stress, Methylation, HPA axis

Abreviaturas: 5-HT Serotonina; 5-HTTP Proteína transportadora de serotonina; ADN Ácido desoxirribonucleico; ARN Ácido ribonucleico; BDNF Factor neurotrófico derivado del cerebro; CPF Corteza Prefrontal; CpG dinucleótidos Citosina-Guanina; FKBP5 gen regulador de receptores de glucocorticoides; HPA hipotálamo-Pituitaria-Adrenal; MAOA Monoamina oxidasa A; NRSF Factor silenciador neural restrictivo; SLC6A4 Gen que expresa al transportador de serotonina.

1. Introducción

1.1. Definición de depresión

La depresión es un trastorno muy prevalente e incapacitante, que se caracteriza principalmente por un estado de tristeza la mayor parte del día, anhedonia, insomnio, fatiga diaria o sentimientos de culpa e inutilidad. Estos síntomas pueden provocar un deterioro significativo en áreas sociales, ocupacionales o personales, según los criterios establecidos por el DSM-V (APA, 2014). La depresión mayor representa la mayor causa de discapacidad en comparación con la mayoría de las enfermedades en todo el mundo (Menke & Binder, 2014) y los pacientes depresivos, además, están en mayor riesgo de desarrollar comorbilidad con otros trastornos, incluyendo principalmente la enfermedad arterial coronaria y la diabetes tipo 2 (Lett, Blumenthal, Babyak, Sherwood, Strauman, Robins & Newman, 2004; Knol, Twisk, Beekman, Heine, Snoek, & POUWER, 2006). Actualmente, ya está asociada con un aumento significativo en la tasa de mortalidad (Antypa, Serretti & Rujescu, 2013) y se prevé que la depresión se convierta en la mayor causa de discapacidad mundial en el año 2030 (World Health Organization, 2008), por lo que sigue siendo una necesidad cada vez mayor, ampliar nuestra comprensión de la depresión con el fin de optimizar los tratamientos y aliviar el sufrimiento.

La etiología de la depresión es heterogénea, existiendo, en función de las condiciones individuales, contribuciones tanto genéticas, como, sobre todo, ambientales (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold & Monteggia, 2002; El Hage *et al.* 2009; Menke & Binder, 2014). Los factores ambientales suelen venir de la mano de situaciones de estrés diarias como, por ejemplo, pérdidas, humillaciones, amenazas o derrotas. Sin embargo, aunque son muchas las personas que sufren estas situaciones a lo largo de la vida, solo algunas de ellas, sucumben a los síntomas depresivos. Aunque los detonantes, por lo general, sean de origen externo o ambiental, esta diferencia a la hora de desarrollar un patrón depresivo ante unos factores externos comunes han generado el interés de muchos investigadores (Caspi *et al.* 2003; El Hage *et al.* 2009; Roth & Sweatt, 2011; Mateus-Pinheiro, Pinto & Sousa, 2011) sobre la importancia de la carga genética en su aparición y posterior permanencia, poniendo de manifiesto que la interacción ‘Genes x Ambiente’ es la causa de este trastorno y cuya implicación va a desarrollarse en los siguientes apartados.

1.2. Vulnerabilidad en el desarrollo de la depresión

Durante muchos años, los estudios realizados en gemelos y familiares han puesto de manifiesto la importancia de los factores genéticos y ambientales en la mediación de la vulnerabilidad a la depresión (Cohen-Woods, Craig & McGuffin, 2013). Estudios epidemiológicos han demostrado que la depresión mayor es un trastorno familiar (Voracek & Loibl, 2007). En el

estudio pionero de Sullivan, Neale & Kendler (2000) compararon la concordancia en gemelos monocigóticos y dicigóticos, y llegaron a la conclusión de que los factores genéticos aportaban alrededor de un 37% de la variación total. Además, sumada a la evidencia obtenida de los estudios familiares, que mostraban un riesgo dos o tres veces superior a padecer depresión durante la vida entre parientes de primer grado, la heredabilidad de la depresión puede aumentar hasta en un 70% (McGuffin, Cohen & Knight, 2007; Menke & Binder, 2014), con estimaciones de herencia para el suicidio entre 21-50% y 30-55% (Voracek & Loibl, 2007). También se ha comprobado que las mujeres, a lo largo de su vida, tienen el doble de riesgo de desarrollar depresión en comparación con los hombres (Kessler, McGonagle, Swartz, Blase & Nelson, 1993), además de tener una sintomatología distinta: las mujeres muestran mayor retraso psicomotor junto con un mayor deterioro funcional en sus relaciones, los hombres, en cambio, presentan una mayor historia de abuso de sustancias (Kornstein, Schatzberg, Yonkers, Thase, Keitner, Ryan & Schlager, 1995). Martin *et al.* (2013) afirman que, sumado a esto, los hombres incluyen ira, agresión y toma de riesgos, mientras que las mujeres presentan síntomas depresivos más tradicionales. Estos estudios sugieren que la biología subyacente que contribuye a la depresión es probablemente diferente en hombres y mujeres (Hodes, Walker, Labonté, Nestler & Russo, 2017).

El componente genético observado en este trastorno ha elevado las expectativas para la identificación de genes de riesgo implicados en la aparición y progreso de la depresión, aunque por el momento no se ha podido encontrar un riesgo genético universal, común a todos los sujetos que sufren depresión. A pesar de estos resultados negativo, en la actualidad se intenta asociar polimorfismos o variantes en la expresión de genes con el desarrollo de depresión (Saavedra, Molina-Márquez, Saavedra, Zambrano & Salazar, 2016). Las alteraciones en la expresión de numerosos genes se han relacionado con la fisiopatología de la depresión en diferentes estudios (Smart, Strathdee, Watson, Murgatroyd, & McAllister-Williams, 2015). Algunos de estos genes codifican para proteína que actúan en los sistemas monoaminérgicos; incluyen reguladores de la señalización del neurotransmisor, como transportador de serotonina (SLC6A4, particularmente el polimorfismo 5-HTTLPR), monoamina oxidasa A (MAOA) y los reguladores de plasticidad neuronal y conectividad, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), entre otros. Estudios de polimorfismos asociados con estos genes han demostrado que las variantes genéticas podrían aumentar la susceptibilidad genética para desarrollar depresión, ansiedad, estrés o alteraciones funcionales cognitivas (Brummett, Krystal, Siegler, Kuhn, Surwit, Zuchner, Ashley-Koch, Barefoot & Williams, 2007; Dannlowski, Ohrmann, Konrad, Domschke, Bauer, Kugel, Hohoff, Schoning, Kersting, Baune, Mortensen, Arolt, Zwitterlood, Deckert, Heindel & Suslow, 2009; Mak, Kong, Mak, Sharma & Ho, 2013).

Por tanto, el trastorno depresivo no puede atribuirse a un polimorfismo en un determinado gen o la exposición a un estímulo ambiental específico, por lo que se propone que su origen es una interacción entre el polimorfismo genético para distintos genes y factores ambientales (Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold & Monteggia, 2002; Kendler, Gardner & Prescott, 2002; Dalton, Kolshus & McLoughlin, 2014; Menke & Binder, 2014). En cuanto a los factores ambientales que influyen en la aparición y el desarrollo de la depresión, la exposición a factores estresantes ambientales, especialmente como eventos traumáticos en los primeros años de vida, es uno de los principales factores de riesgo descritos hasta la fecha (Liu, Diorio, Tannenbaum, Caldji, Francis, Freedman, Sharma, Pearson, Plotsky & Meany, 1997; Caldji, Tannenbaum, Sharma, Francis, Plotsky & Meany, 1998; Meany & Szyf, 2005; Roth, Lubin, Funk & Sweatt, 2009). Recientemente, se ha sugerido que la estimulación ambiental adversa puede alterar de forma estable la expresión génica en sujetos sanos y fomentar el desarrollo de la depresión a través de mecanismos epigenéticos (Dalton, Kolshus & McLoughlin, 2014; Lolak, Suwannarat & Lipsky, 2014; Saavedra, Molina-Márquez, Saavedra, Zambrano & Salazar, 2016). El segundo factor ambiental, estudiado en menor medida, ha sido la inflamación. En la actualidad, los escasos estudios existentes apuntan a que los procesos inflamatorios también pueden desencadenar el trastorno depresivo y, por tanto, se dedica una parte de esta revisión a los resultados hallados y conclusiones de la relación inflamación-depresión (Maes, 1997; Maes, Leonard, Myint, Kubera & Verkerk, 2011; Pollak & Yirmiya, 2002; Uddin, Koenen, Aiello, Wildman, de los Santos & Galea, 2011).

1.3. Epigenética y mecanismos epigenéticos

La epigenética (cuyo significado literal es “por encima de la genética”) se ha definido como un mecanismo clave que produce un conjunto de cambios, a veces de forma permanente, en la expresión de genes sin que se produzca ningún tipo de modificación en el genoma a través de la interacción con el ambiente (Petronis, 2001; Martínez-Frías, 2010; Murgatroyd & Spengler, 2011; Booij, Wang, Levesque, Tremblay & Szyf, 2013; Kanherkar, Bhatia-Dey & Csoka, 2014; Xin, Susiarjo & Bartolomei, 2015; Babenko, Kovalchuk & Metz, 2015; Bale, 2015; Nilsson & Skinner, 2015; Provenzi, Giorda, Beri, & Montirosso, 2016). En otras palabras, el epigenoma hace referencia a cómo el ambiente externo y fisiológico interno pueden interactuar con la cromatina de cada célula del organismo y alterar o modificar su funcionamiento, mientras que el genoma define la información genética potencial, el epigenoma define qué genes se expresan realmente (Booij *et al.*, 2013). Estas modificaciones o cambios, se llevan a cabo a través de los mecanismos epigenéticos, cuya función principal es la regulación de la expresión génica del ADN, suprimiendo o activando la expresión de determinados genes en función de las necesidades o los cambios que se produzcan

tanto a nivel interno como externo (Bonasio, Tu & Reinberg, 2010; Conti, & Alvares da Silva-Conforti, 2016).

El Ácido Desoxirribonucleico (ADN) es una doble hélice en la que se unen pares de bases nitrogenadas (Guanina-Citosina; Adenosina-Timina) y que contiene las instrucciones para el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo. El ADN se encuentra empaquetada en el núcleo de cada célula a través de un tipo de proteínas llamadas histonas, las cuales forman octámeros (H2A, H2B, H3 y H4) en los que la doble hélice de ADN se enrolla y ocupa un espacio más reducido. En el estado de interfase de una célula, el ADN está en forma de cromatina asociada a los octámeros de histonas (nucleosomas), pudiendo encontrar dicha cromatina en dos formas: Eucromatina, forma más laxa y descondensada del ADN a la que pueden acceder los mecanismos de transcripción y la ARN polimerasa; Heterocromatina, altamente empaquetada, que puede ser a su vez constitutiva, como parte del ADN que nunca se expresa, o facultativa, que puede quedar como heterocromatina o cambiar su estructura a eucromatina, en función de la acción de los distintos mecanismos epigenéticos (Szyf, Weaver & Meany, 2007; Roth & Sweatt, 2011; Cavagnari, 2012; Schroeder, Hillemecher, Bleich & Frieling, 2012; Sun, Kennedy & Nestler, 2013; Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014). Por tanto, los genes que forman parte de la eucromatina son transcritos activamente, mientras que aquellos que forman parte de la heterocromatina son silenciados. La información genética contenida en el ADN se transcribe a ARNm mediante las enzimas ARN (ácido ribonucleico) polimerasas para ser, posteriormente, transducidos a proteínas en los ribosomas. Es en esta secuencia de eventos donde actúan los mecanismos epigenéticos, explicados de forma detenida más adelante, modificando de diversos modos la información expresada y transcrita por parte del ADN y regulando la síntesis de proteínas mediante el silenciamiento o activación de determinados genes en función del ambiente (Tsankova *et al.* 2007; Martínez-Frías, 2010).

La transmisión sináptica y la actividad neuronal, a través de cascadas de señalización intracelular, controlan la actividad y los niveles de numerosos factores de transcripción, por ejemplo CREB (cAMP response element-binding protein, proteína de unión a adenosín monofosfato cíclico (AMPC)) o las familias proteicas Fos y Jun, entre muchas otras, que se unen a sus elementos de respuesta específicos contenidos dentro de regiones reguladoras de genes, y desencadenan cambios en la estructura de la cromatina. Es esta regulación, lo que numerosos estudios han propuesto como el mecanismo molecular mediante el cual surgen las adaptaciones/mal adaptaciones permanentes en el cerebro, muchos de ellos relacionados con el estrés en las primeras etapas o fases críticas de la vida y que tienen como consecuencia enfermedades como, en nuestro caso, la depresión mayor (Tsankova, Renthal, Kumar & Nestler, 2007; Szyf, Weaver & Meany, 2007; El Hage, Powell &

Surguladze, 2009; Roth & Sweatt, 2011; Mateus-Pinheiro, Pinto & Sousa, 2011; Raabe & Spengler, 2013; Jawahar, Murgatroyd, Harrison & Baune, 2015). Modelos animales utilizados con el propósito de estudiar la relación existente entre factores ambientales, como estrés en las primeras etapas de vida, y el desarrollo de alteraciones fisiológicas y conductuales, han sido de gran ayuda para comprender los mecanismos subyacentes en la interacción ADN-proteínas y el tipo de modificaciones neurobiológicas /conductuales podrían generar (Klengel, Pape, Binder & Mehta, 2014; Dalton, Kolshus & McLoughlin, 2014; Menke & Binder, 2014).

En la actualidad se conocen más de 20 mecanismos epigenéticos que, aunque actúan individualmente, trabajan juntos para orquestar resultados fenotípicos precisos con el fin de alterar y modificar la transcripción génica, destacando principalmente dos (Tsankova *et al.* 2007; Ptak & Petronis, 2008; Szyf, Weaver & Meaney, 2007; Szyf, 2009; Schroeder, Krebs, Bleich & Frieling, 2010; Martínez-Frías, 2010; Cavagnari, 2012; Schroeder, Hillemacher, Bleich & Frieling, 2012; Sun, Kennedy & Nestler, 2013; Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014):

- *Metilación del ADN*: unión de grupos metilo (CH₃) en la posición 5' de citosina (C5) regulada por la actuación de las ADN-metiltransferasas. La metilación ocurre en citosinas seguidas de guaninas (dinucleótidos CpG) y está asociado al silenciamiento o inhibición de la expresión génica al impedir el acceso de los factores de transcripción (Turner & Muller, 2005; Menke & Binder, 2014). Las islas CpG representan cerca del 1% del genoma humano y se cree que alrededor del 70% de estos dinucleótidos se encuentran metilados y a menudo se localizan en regiones promotoras de genes (Smart, Strathdee, Watson, Murgatroyd & McAllister-Williams, 2015). Los patrones de metilación parecen ser estables pero también dinámicos, ya que se mantiene y se hereda a lo largo de divisiones mitóticas, meióticas y durante el desarrollo fetal. La metilación en las citosinas es adecuada para la diferenciación celular, la impronta genética (expresión haploide) y la supresión de elementos repetidos (Holliday & Pugh, 1975; Riggs, 1975; Schroeder *et al.* 2012; Smith & Meissner, 2013). En el sistema nervioso central (SNC) la metilación es esencial para el desarrollo del cerebro, la diferenciación y el mantenimiento funcional (Nafee, Farrell, Carroll, Fryer & Ismail, 2008; Bird, 2008).
- *Modificación post-traduccionales de las histonas*: Las histonas sufren modificaciones post-traduccionales, como acetilación, metilación o fosforilación en sus extremos N-terminales. Estas modificaciones se combinan para favorecer la activación de la cromatina (eucromatina, con capacidad de expresión) o para desactivarla (heterocromatina, condensando la cromatina y silenciado la expresión). La acetilación de histonas, a través de la actuación de las histonas acetiltransferasas e invertida por las histonas desacetilasas, favorecen o impiden, respectivamente,

la transcripción y la expresión génica. Dicha acetilación impulsa un estado más permisivo (abierto) de la cromatina y, por tanto, un aumento de la expresión génica. La principal hipótesis de la activación de la transcripción por parte de grupos acetilo es la neutralización de la carga positiva de las proteínas histonas, lo que interrumpe su interacción con el ADN, cargado negativamente y conduciendo a la cromatina a un estado más relajado y accesible (Choi y Howe, 2009; Kouzarides, 2007). Por el contrario, la metilación y desmetilación de histonas (mediante la acción de las histonas-metiltransferasas e histonas desmetilasas, respectivamente) está relacionada tanto con la activación como con el silenciamiento o la inhibición de genes dependiendo del tipo de residuo de aminoácido sometido a dicha metilación. Se ha desarrollado el "código de histonas", hipótesis que propone que las modificaciones específicas de las histonas funcionan secuencialmente o en combinación para formar un código que puede ser leído por otras proteínas para efectuar cambios en la expresión génica. Dicho código coopera con el resto de mecanismos epigenéticos para producir un determinado fenotipo (Strahl & Allis, 2000; Schroeder, Hillemecher, Bleich & Frieling, 2012).

El **objetivo** de este trabajo es conocer cómo el ambiente, en forma de estrés, principalmente, e inflamación, puede actuar sobre mecanismos epigenéticos, en especial la metilación y la modificación de histonas, que actúan sobre determinados genes de vulnerabilidad y modifican su expresión, ya sea activándola o silenciándola, en función del ambiente.

2. Método

Se realizó la búsqueda de la información para la presente revisión en Medline/Pubmed y en la base de datos de la Universidad de Almería, INDAGA, desde el día 15 de Marzo hasta 24 de Abril. Los términos de búsqueda, aplicados a todos los campos, se realizaron en inglés y fueron los siguientes: “Epigenetic” y “Depression”; “Epigenetic” y “Early life stress”; “Depression” y “Methylation”; “Depression”, “Epigenetic” y “Inflammation”. El número resultante de la búsqueda era muy elevado (aproximadamente unos 700, 500, 600 y 36 artículos, respectivamente), por lo que se aplicaron filtros que lo limitaran y se ordenaron de mayor a menor relevancia (número de veces citado; impacto). Se marcaron las opciones artículo de revista con texto completo y posterior a 2005, aunque en algunos apartados del trabajo se hace referencia a estudios originales que son anteriores a dicho año. Finalmente se seleccionaron 40 artículos de los cuales aproximadamente 10 eran revisiones sobre epigenética y depresión.

De dichas revisiones se extrajeron estudios llevados a cabo sobre el proceso inflamatorio, el papel del eje HPA o los genes más relevantes hasta la fecha en depresión y se procedió a una búsqueda más específica para completar los apartados propuestos por esta revisión que han sido

menos estudiados o que no se encontraban en la primera selección de artículos, utilizando por ejemplo los términos “Depression” y “MAOA” o “Depression” y “NRSF”. Se excluyeron los artículos repetidos con respecto a la primera búsqueda y estudios en los que se investigaban los mecanismos epigenéticos con otros trastornos del estado de ánimo, como el trastorno bipolar, u otro tipo, por ejemplo la esquizofrenia, así como publicaciones cuyos contenidos en genética eran muy específicos como para incluirlos sin una base o conocimientos que en la presente revisión no tienen lugar. El número final de estudios, artículos de la primera búsqueda e investigaciones extraídas de revisiones, fue de 160, muchos de los cuales no se realizó una lectura completa, sino un repaso de los apartados de interés, si los hubiera, para la presente revisión y un análisis de las conclusiones a las que se llegaron en cada publicación.

3. Resultados

3.1. Factores Ambientales

3.1.1. Estrés temprano y eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal en la depresión

El estrés en etapas tempranas de la vida se ha relacionado con la posterior aparición del trastorno depresivo en la etapa adulta (Jarcho, Slavich, Tylova-Stein, Wolkowitz, & Burke, 2013; Garfield, Mathews & Witek Janusek, 2016). De los estudios endocrinos, principalmente en modelos animales, se ha inferido en la importancia del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA) como responsable de respuestas mayores y más exacerbadas ante situaciones estresantes, produciendo al mismo tiempo alteraciones o modificaciones en su desarrollo y funcionamiento (Caldji, Tannenbaum, Sharma, Francis, Plotsky & Meaney, 1998; Arborelius, Owens, Plotsky & Nemeroff, 1999; Glynn, Davis y Sandman, 2013). El estrés tiene profundos efectos sobre una amplia gama de sistemas fisiológicos y es un desencadenante establecido de enfermedad mental (Meaney, 2001; Gallagher, Watson, Smith, Young & Ferrier, 2007; Binder, Bradley, Liu, Epstein, Deveau, Mercer, Tang, Gillespie, Heim, Nemeroff, Schwartz, Cubells & Ressler, 2008; Klengel, Pape, Binder & Mehta, 2014).

Ante la percepción de un estímulo estresante, la amígdala activa al hipotálamo, con la consiguiente activación del eje HPA. Tras la activación, el hipotálamo responde liberando la hormona liberadora de corticotropina y arginina-vasopresina hacia la pituitaria, activando a su vez la secreción de la hormona adenocorticotropina al torrente sanguíneo hasta llegar a las glándulas suprarrenales. Son estas las que, finalmente, liberan glucocorticoides (cortisol en humanos y corticosterona en roedores), responsables de reforzar la acción del sistema simpático, y favoreciendo una mayor presencia de glucosa en sangre, lo que permite el aporte de energía que necesitan todas las células, incluidas las neuronas, para responder a la situación de estrés. Los

glucocorticoides interactúan con sus receptores de glucocorticoides de baja afinidad (RGs), que se encuentran en todo el cerebro, y receptores de mineralocorticoides de alta afinidad (RMs), que se hallan sobre todo en el sistema límbico (en concreto en la zona del hipocampo) (Brunton & Russell, 2011; De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joëls, 1998). Los glucocorticoides a través de su unión a sus receptores, en el hipocampo, hipotálamo y pituitaria llevan a cabo un mecanismo de retroalimentación negativo para detener la secreción de hormona liberadora de corticotropina y de corticotropina con objeto de que el organismo no sufra las consecuencias dañinas de un exceso de glucocorticoides (Caldji, *et al.* 1998; Liu *et al.* 1997; Meany & Szyf, 2005; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012). En condiciones basales, los receptores mineralocorticoides son los primeros en ser ocupados por su alta afinidad, sin embargo cuando los niveles de glucocorticoides aumentan durante periodos de estrés, existe una mayor unión a los receptores de glucocorticoides de baja afinidad, ejecutando la acción de retroalimentación negativa con el fin de disminuir la actividad del eje HPA y restaurar la homeostasis (De Kloet, Vreugdenhil, Oitzl & Joëls, 1998; Alt, Turner, Klok, Meijer, Lakke, Derijk & Muller, 2010). En el caso de que el mecanismo de retroalimentación no actúe correctamente, la cascada de señales no se detendría y la respuesta hormonal al estrés se mantendría durante mucho más tiempo, tras la exposición del sujeto a una situación de estrés. Los receptores de glucocorticoides son intracelulares y actúan como factores de transcripción, que están inactivos hasta que se produce su unión con la hormona y pueden actuar como ligando a factores de transcripción y activar o silenciar la transcripción de genes al mismo tiempo que alteran su expresión (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009; Conti & Alvares da Silva-Conforti, 2016). El factor de liberación de corticotropina es un regulador crítico de la activación del eje HPA y de otras acciones de estrés en el cerebro (Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014).

El eje HPA está regulado por este mecanismo de retroalimentación negativa (llevado a cabo por los receptores de glucocorticoides, el hipocampo y la corteza prefrontal) que engloba a los glucocorticoides y receptores de glucocorticoides, por lo tanto las investigaciones que exploran el mecanismo subyacente a la desregulación del eje HPA se han centrado en la expresión y función anormal de los receptores de glucocorticoides (Pariante, 2009; Cowen, 2010; Anacker, Zunszain, Carvalho & Pariante, 2011; Smart, Strathdee, Watson, Murgatroyd & McAllister-Williams, 2015).

Se ha generado en este sentido la hipótesis de los receptores de glucocorticoides en la depresión, basada en la disfunción que posee el eje HPA en la mayoría de los pacientes deprimidos (Krishnan & Nestler, 2008; Anacker, Zunszain, Carvalho & Pariante, 2011). Esta disfunción se traduce en una hiperactividad que aumenta los niveles de glucocorticoides en el organismo a causa de una disfunción en la regulación de la retroalimentación negativa del eje HPA. Esta hipótesis surge de los resultados obtenidos en distintos estudios, tal como respalda la inhibición de la

retroalimentación negativa del eje HPA y el comportamiento depresivo en ratones knock-out que presentaban una reducción en el número y en el funcionamiento de los receptores de glucocorticoides (Boyle *et al.* 2005), los resultados negativos en la prueba de inhibición con dexametasona (glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroides) respecto a la activación de los receptores de glucocorticoides en humanos (Dam, 1988) y los resultados de estudios post-mortem con pacientes depresivos que poseen significativamente una menor cantidad de receptores de glucocorticoides (Mann, 2003; Mann & Currier, 2010). En concreto, la prueba de inhibición con dexametasona suprime la secreción de glucocorticoides en individuos sanos, pero no en pacientes depresivos, principalmente en aquellas personas con características psicóticas severas y pensamientos suicidas (Fountoulakis, Gonda, Rihmer, Fokas & Iacovides, 2008; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012).

Uno de los procedimientos más comúnmente usados para inducir el estrés temprano en la vida de los roedores es la separación materna periódica durante la vida postnatal temprana. Las consecuencias de este procedimiento son alteraciones fisiológicas y de conducta en la vida adulta, que incluyen hiperactividad del eje HPA y niveles elevados de glucocorticoides en periodos estresantes posteriores (de Kloet, Joels & Holsboer, 2005; Meaney, 2001; Millstein & Holmes, 2007; Daskalakis & Yehuda, 2014). Murgatroyd *et al.* (2009) informaron que la arginina vasopresina experimenta una mayor expresión en el núcleo paraventricular del hipotálamo tras la separación materna, cambio que se mantiene en la edad adulta a través de un aumento en la reactividad del eje HPA ante el estrés (Fish, Shahrokh, Bagot, Caldji, Bredy, Szyf & Meaney, 2004; Vialou, Feng, Robison & Nestler, 2013). Las crías macho de ratones sometidos a separación materna exhiben aumentos permanentes en la susceptibilidad al estrés y generan a su vez descendencia que muestran la misma o mayor susceptibilidad al estrés (Franklin, Russig, Weiss, Gräff, Linder, Michalon, Vizi & Mansuy, 2010; Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014; Conti & Alvares da Silva-Conforti, 2016).

Los estudios realizados con el objetivo de conocer como el estrés temprano produce cambios permanentes en la actividad del eje HPA y la conducta en la vida adulta, han demostrado el importante papel de los mecanismos epigenéticos en la regulación de la expresión de determinados genes. Serían los cambios en la expresión de determinados genes los responsables de los cambios endocrinos y conductuales. En este sentido, se observan cambios epigenéticos en crías de ratas y monos Rhesus sometidos a adversidades y estrés en etapas tempranas, encontrando por lo general un aumento de la metilación, que además permanecía constante en el tiempo, en las regiones promotoras del gen que codifica al receptor de glucocorticoides (gen NR3C1), el gen que regula y controla su funcionamiento (gen FKBP5), en la expresión del Factor Neurotrófico Derivado del

Cerebro (BDNF) y el gen que codifica al transportador de serotonina (SLC6A4), de los cuales se hablará más adelante (Suderman, McGowan, Sasaki, Huang, Hallett, Meaney, Turecki & Szyf, 2012; Labonté, Suderman, Maussion, Navaro, Yerko, Mahar, Bureau, Mechawar, Szyf, Meaney & Turecki, 2012; McGowan, Sasaki, D'Alessio, Dymov, Labonté, Szyf, Turecki & Meaney, 2009; Melas, Wei, Wong, Sjöholm, Åberg, Mill, Schalling, Forsell & Lavebratt, 2013; Weaver *et al.* 2004). El estrés también altera las marcas epigenéticas más allá de períodos tempranos. Tres semanas de aislamiento de ratones adolescentes indujeron comportamientos de tipo depresivo acompañados de una hipermetilación sostenida durante 12 semanas del promotor del gen tirosina hidroxilasa (Th) en el área tegmental ventral (Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014).

Por otro lado, el estrés repetido temprano también puede afectar a la expresión génica y aumentar la susceptibilidad a factores de estrés posteriores y el riesgo a padecer algún tipo de trastorno en la etapa adulta (Heim & Nemeroff, 2001; Holmes & Robins, 1987; Enoch, 2011; Riggs & Alario, 1990; Booij, Wang, Lévesque, Tremblay & Szyf, 2013). La exposición al estrés ambiental inducen modificaciones epigenéticas que alteran la expresión de los genes que a su vez producen cambios sobre el funcionamiento neural y, por tanto, sobre el riesgo a padecer una enfermedad (Klengel, Pape, Binder & Mehta, 2014). Varios estudios han demostrado que el ambiente adverso temprano deja marcas epigenéticas duraderas a través de cambios en la metilación del ADN y la modificación de histonas (Tsankova, Renthal, Kumar & Nestler, 2007; Levenson & Sweatt, 2005; Maddox, Schafe & Ressler, 2013; Mitchell, Bharadwaj, Whittle, Krueger, Mirnic, Hurd, Rasmussen & Akbarian, 2007; Mill & Petronis, 2007).

Los resultados de estudios realizados en humanos, también han encontrado una correlación entre la experiencia de estrés temprano y cambios en el epigenoma. Así, los estudios que investigaron muestras de hipocampo post mortem de suicidas, informan de un aumento en la metilación del gen NR3C1 asociada con el abuso infantil no hallando estos marcadores en personas que habían cometido el suicidio y no habían padecido adversidades infantiles (McGowan, Sasaki, D'Alessio, Dymov, Labonté, Szyf, Turecki & Meaney, 2009). Estas alteraciones en los receptores de glucocorticoides correlacionan positivamente con diferentes características de abuso infantil en individuos con trastornos depresivos y parecen ser específicas de la adversidad en la primera infancia, ya que se han informado de hallazgos negativos en los cerebros de pacientes deprimidos sin antecedentes de abuso infantil (Suderman, McGowan, Sasaki, Huang, Hallett, Meaney, Turecki & Szyf, 2012; Labonté, Suderman, Maussion, Navaro, Yerko, Mahar, Bureau, Mechawar, Szyf, Meaney & Turecki, 2012; McGowan, *et al.*, 2009) Estas alteraciones epigenéticas afectan preferentemente a las zonas promotoras de los genes, aunque aún no está claro cómo la metilación del ADN y la conformación de la cromatina están regidas en el contexto de estrés.

Estos resultados sugieren que la experiencia del estrés, ya sea durante la vida temprana o en la edad adulta, tiene consecuencias epigenéticas profundas en el genoma, produciendo alteraciones en el cerebro y los tejidos periféricos. Las modificaciones de la metilación del ADN en diferentes regiones del cerebro son un mecanismo plausible para explicar cómo el estrés puede inducir alteraciones del comportamiento duraderas. Los tejidos periféricos pueden proporcionar biomarcadores de la exposición al estrés y la vulnerabilidad, aunque esto aún no se ha determinado (Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014).

A nivel anatómico-funcional, el hipocampo parece ser especialmente sensible a los efectos del estrés al ser el regulador de las respuestas al estrés, participar en los mecanismos de retroalimentación y poseer una alta densidad de los tipos de receptores de glucocorticoides. A través de estudios de neuroimagen y estudios post mortem, se ha encontrado una pérdida neuronal y una atrofia de la arborización dendrítica en el hipocampo, tanto de animales sometidos a estrés, como en cerebros de pacientes diagnosticados con depresión (Stockmeier, Mahajan, Konick, Overholser, Jurjus, Meitzer, Uylings, Friedman & Rajkowska, 2004). Además, estos resultados son respaldados por estudios en los que se ha comprobado que el estrés y los glucocorticoides ejercen un efecto negativo drástico sobre la proliferación celular y una disminución rápida y prolongada de la neurogénesis en el hipocampo (Reif, Fritzen, Finger, Strobel, Lauer, Schmitt & Lesch, 2006; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012). Una reducción de la neurogénesis puede contribuir teóricamente a los síntomas cognitivos de la depresión, aunque por sí sola es poco probable que produzca trastornos del estado de ánimo (Lucassen, Meerlo, Naylor, van Dam, Dayer, Fuchs, Oomen & Czeh, 2010; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012).

Datos recientes apoyan la hipótesis de que la hiperactividad del eje HPA no es una simple consecuencia o un epifenómeno (que acompaña al efecto principal o que emerge de alguna forma de él) de depresión, sino un factor de riesgo que predispone al paciente al desarrollo de depresión (Pariante & Lightman, 2008), provocado por la responsabilidad genética, así como por las experiencias tempranas de la vida que programan cambios moleculares incluyendo modificaciones epigenéticas (Caspi & Moffitt, 2006; Meaney, Szyf & Seckl, 2007; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012). En crías que reciben una alta estimulación por parte de sus madres durante la etapa postnatal, en la vida adulta muestra una menor liberación del factor liberador de corticotropina y, por tanto, de corticosterona (principal glucocorticoide en ratas) cuando son expuestas a una situación de estrés, en comparación con las crías, que recibieron una baja estimulación por parte de sus madres (Meaney, 2001). El factor liberador de corticotropina se incrementa en el núcleo paraventricular del hipotálamo de ratones que son susceptibles a la derrota social, y esto se acompaña de una disminución de la metilación del ADN en el promotor del factor liberador de corticotropina,

favoreciendo su síntesis y liberación (Bagot, Labonté, Peña & Nestler, 2014). Además, las crías que recibieron una mayor estimulación, también poseen un mayor número de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, región involucrada también en el efecto de feedback negativo de los glucocorticoides. Un mayor número de receptores en el hipocampo reduce la respuesta al estrés del eje HPA, lo que conduce a una menor liberación del factor liberador de corticotropina cuando los sujetos son expuestos a estrés en la vida adulta (Liu *et al.* 1997). Francis *et al.* (1999) demostraron que el intercambio de crías de ratas nacidas de madres con alta estimulación, y criadas por madres de baja estimulación, y viceversa, producían respuestas de estrés en función del tipo de crianza y no del tipo de genética, además éstas crías en la vida adulta, emulaban los comportamientos de su madre adoptiva, en cuanto a la crianza de sus propias crías. Por lo tanto, parece existir una relación entre la adversidad temprana y la función del eje HPA debida, principalmente, a factores epigenéticos (Vialou, Feng, Robison & Nestler, 2013; Smart, Strathdee, Watson, Murgatroyd & McAllister-Williams, 2015). El efecto de la conducta materna sobre las crías determina la expresión de receptores de glucocorticoides, que está mediado por el incremento de serotonina (5-HT) y en la expresión del factor de crecimiento A (NGFI-A) en el hipocampo. Un mayor nivel de estimulación correlaciona con un aumento de serotonina en el hipocampo. La acción de la serotonina, a través de sus receptores, lleva a una cascada de señales intracelulares que provoca finalmente, una desmetilación en el promotor 17 dando lugar a un aumento en la expresión de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo. En los estudios realizados por Meaney (2001), también se comprobó que las crías que recibieron una mayor estimulación, en la vida adulta mostraron un menor nivel de ansiedad, en comparación con las que recibieron una menor estimulación. Por tanto, al menos en roedores, el cuidado maternal de las crías parece tener una contribución importante la resiliencia ante las adversidades y al tipo de afrontamiento ante el estrés (Meaney & Szyf, 2005; Klengel, Pape, Binder & Mehta, 2014).

3.1.2. Inflamación y Depresión

Las respuestas inflamatorias, que se desencadenan ante procesos infecciosos o neurodegenerativos, han sido un foco reciente de interés en la etiología de la depresión, ya que existen un gran número de evidencias que sugieren que la inflamación puede aumentar el riesgo de episodios depresivos (Maes *et al.*, 1991; Maes, 1997). Las citoquinas son producidas por linfocitos y macrófagos, y tienen un papel importante en la respuesta inflamatoria. Las citoquinas son proteínas que tienen un papel importante en la comunicación bidireccional entre los sistemas inmune y nervioso, además de tener la capacidad de modular la diferenciación y supervivencia de las células neuronales, así como interactuar con neurotransmisores e influir en la plasticidad neural

(Miller, Maletic, & Raison, 2009; Elenkov, 2008; Raison, Capuron & Miller, 2006). La activación del sistema inmune da lugar a un aumento de citoquinas, y debido a su naturaleza hidrofóbica, éstas pueden atravesar la barrera hematoencefálica, actuando directamente en el cerebro. De hecho, las citoquinas proinflamatorias conducen a una disminución en la síntesis de serotonina (5-HT), un efecto que se ha observado en individuos diagnosticados con depresión (Maes, Leonard, Myint, Kubera & Verkerk, 2011).

En los trastornos infecciosos, autoinmunes y neurodegenerativos suele ser muy frecuente la aparición de cuadros depresivos (Pollak & Yirmiya, 2002; Uddin, Koenen, Aiello, Wildman, de los Santos & Galea, 2011) y, a su vez, los pacientes deprimidos muestran altos niveles de citoquinas proinflamatorias y otras proteínas implicadas en la respuesta inmune (Raison, Lin & Reeves, 2009). El cortisol, entre otras funciones, tiene la de ser un potente antiinflamatorio (Garfield, Mathews & Witek Janusek, 2016). No obstante, la administración de dexametasona, corticosteroide similar al cortisol, no suprime la proliferación de linfocitos y la producción de la citoquina pro-inflamatoria interleucina-1 en pacientes con depresión, pero sí en controles sanos (Maes, Bosmans, Suy, Vandervorst, Dejonckheere & Raus, 1991). La mitad de los pacientes tratados con interferón-alfa (proteína natural que activa al sistema inmune y combate las infecciones virales) desarrolla síntomas depresivos que pueden ser tratados con antidepresivos clásicos (Raison, Capuron & Miller, 2006), lo que ilustra más cómo, los factores de inflamación, puede desencadenar la depresión. Por otra parte, se ha comprobado que los fármacos antidepresivos reducen la inflamación, posiblemente a través de la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias de macrófagos activados, a través de receptores monoaminérgicos localizados en células inmunes (Leonard, 2010; Massart, Mongeau & Lanfumey, 2012).

Una contradicción existente es que el cortisol inhibe la inflamación y la respuesta inmune, mientras que la depresión se asocia tanto con un aumento de cortisol como de marcadores inflamatorios. Algunos investigadores han encontrado que, ante una respuesta al estrés, adultos sanos con antecedentes de maltrato en la infancia produjeron una respuesta exagerada de interleucinas pero una respuesta de cortisol atenuada (Carpenter *et al.* 2010) y otros, mediante estudios prospectivos observaron que, en personas que habían padecido abuso sexual en la niñez, los niveles de cortisol aumentaban significativamente frente a estrés agudo, y esta respuesta a su vez pronosticaba síntomas depresivos, debido a una reducción en la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides y a la hiporreactividad del eje HPA que favorecen el aumento del cortisol (Shenk, Noll, Putnam y Trickett, 2010). Knol *et al.* (2006) hallaron que los pacientes melancólicos deprimidos habían aumentado la actividad del eje HPA y no presentaban signos de inflamación, mientras que los pacientes no melancólicos deprimidos mostraban signos de inflamación y actividad

normal del eje HPA. Estos resultados podrían indicar que la depresión no produce en todos los casos un cambio en la actividad del eje HPA, lo que conllevaría alteraciones en distintos sistemas o diferentes subtipos de depresión y, por tanto, la necesidad de un tipo de tratamiento para cada uno de ellos.

Sujetos diagnosticados de depresión muestran niveles altos de proteínas que actúan en el sistema inmune tales como; la proteína Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α) y citocinas proinflamatorias, incluyendo la Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 11 (IL-11) (Dentino, Pieper, Rao, Currie, Harris, Blazer & Cohen, 1999; Kiecolt-Glaser & Glaser, 2002; Maes, Bosmans, De Jongh, Kenis, Vandoolaeghe & Neels, 1997). La IL-6 es una citoquina que desempeña un papel central en una variedad de estados de enfermedad asociados a la inflamación al activar los componentes centrales del estrés y alterando la actividad de las redes de neurotransmisores que inducen fiebre, somnolencia, fatiga, pérdida del apetito y disminución de la libido, incluyendo la depresión (Elenkov, 2008). Por otra parte, la proteína C reactiva (CRP) es una proteína que se encuentra en la sangre, y sus niveles aumentan en respuesta a la inflamación (específicamente, debido a un aumento en la concentración plasmática de IL-6) (Pepys y Hirschfield, 2003). Uddin *et al.* (2011) realizaron un estudio de emparejamiento de pruebas de metilación en ambos genes y marcadores inflamatorios (IL-6 y CRP) en los mismos individuos, lo que les permitió inferir posibles consecuencias funcionales de las diferencias de metilación que distinguen a aquellos con y sin depresión; en las personas depresivas existía una correlación inversa entre la metilación y la circulación de IL-6 y la CRP, por lo que cuanto menor era la metilación de estos genes mayor era la expresión de estas proteínas. En cambio, el grupo control mostraba el patrón contrario de metilación en IL-6 y CRP que el grupo con depresión, encontrando una cantidad significativamente mayor de grupos metilo y por tanto niveles inferiores de IL-6 y CRP.

Otras interleucinas podrían también estar implicadas en el desarrollo de la depresión. Investigaciones con escitalopram y nortripilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, han revelado diferencias transcripcionales en la expresión de IL-11 que predicen distintas respuestas a antidepresivos: mayores niveles de metilación se asociaron a una mejor respuesta en sujetos que tomaron escitalopram pero no en los que usaron nortripilina (Powell *et al.* 2013). Los niveles más altos de metilación del gen de IL11 se asociaban con una mejor respuesta global al tratamiento con antidepresivos, lo que les llevo a subrayar la importancia de incorporar el papel de los mecanismos epigenéticos a los estudios farmacológicos para el desarrollo de nuevos psicofármacos antidepresivos (Lisoway, Zai, Tiwari & Kennedy, 2017).

A pesar de algunos resultados contradictorios, los estudios analizados indican que existe una correlación positiva entre procesos inflamatorios y depresión, lo que podría explicar algunos casos

de depresión asociados a pacientes con enfermedades relacionadas con alteraciones en el sistema inmune, lo que lleva a que esta línea de investigación, en la que trabajan numerosos investigadores, cobre mayor importancia en el estudio de la etiología de la depresión, así como en el desarrollo de nuevas formas de tratamiento farmacológico relacionado con el sistema inmune.

3.2. Genes de Vulnerabilidad

Como se han comentado anteriormente, los procesos inflamatorios, así como la exposición temprana al estrés, pueden llegar a desarrollar alteraciones conductuales en modelos de depresión y ansiedad, en animales de experimentación, y un trastorno depresivo en humanos. Dos mecanismos podrían explicar cómo los factores ambientales van a modular la aparición de un trastorno depresivo: una **vía genética**, a través de la acción de dichos factores sobre la expresión de genes de vulnerabilidad (diferentes formas alélicas para un mismo gen), o bien una **vía epigenética**, a través de los mecanismos epigenéticos, principalmente por la unión de grupos metilo en genes e histonas. De una u otra forma, los cambios en la expresión de distintos genes, modulados por los factores ambientales, podrían dar lugar a cambios funcionales en el cerebro responsable de desarrollo de depresión. En la actualidad se están estudiado la relación que existe entre un gran número de genes, los factores ambientales y la depresión. A continuación, se van a describir algunos de los estudios y resultados hallados en cinco genes concretos, que son hasta el momento los más estudiados por su relación con el sistema monoaminérgico, o con lo mecanismo de respuesta al estrés.

3.2.1. Gen transportador de serotonina (SLC6A4)

Un regulador clave del sistema serotoninérgico es el transportador de serotonina (5-HTT), que recaptura la serotonina (5-HT) liberada en la hendidura sináptica. La serotonina es uno de los neurotransmisores implicados en la neuroquímica de la depresión, ya que el mecanismo de acción de distintos antidepresivos consiste en la inhibición de la recaptura de este neurotransmisor. Varios estudios han investigado las modificaciones epigenéticas del gen SLC6A4, que expresa el transportador serotoninérgico (5-HTT), su polimorfismo genético, y su implicación en el desarrollo del trastorno depresivo (Lesch, 2011). Las diferentes formas polimórficas del gen SLC6A4, son debidas a la inserción/delección de secuencias de nucleótidos en la región promotora del gen, y que determinan, de forma importante, el nivel de expresión de este gen, y por tanto, los niveles de la proteína 5-HTT en la célula. Existen dos alelos para este gen, el alelo corto (S) que se asocia con una pobre eficacia de expresión y de transcripción, mientras que el alelo largo (L) se asocia a una mayor expresión del gen (Caspi *et al.*, 2003; Schroeder, Krebs, Bleich & Frieling, 2010; Lisoway

et al., 2017). Los sujetos portadores del alelo S presentan un mayor riesgo o susceptibilidad de presentar trastornos emocionales y afectivos durante el desarrollo, en comparación con los sujetos portadores del alelo L (Lesch, 2011; Montirosso *et al.*, 2015). Más concretamente, se ha encontrado que existe una relación entre la aparición de un cuadro depresivo en sujetos que expresan el alelo S y, además, han sido expuestos a situaciones de estrés (El Hage *et al.* 2009; Jawahar *et al.* 2015). Por tanto, ser portador del alelo S incrementa la probabilidad de desarrollar un trastorno depresivo, si además el individuo se ve expuesto a situaciones de estrés.

Además de las diferencias polimórficas para el gen SLC6A4 distintos estudios han encontrado que este gen es susceptible de regular su expresión a través de los mecanismos epigenéticos (El Hage *et al.* 2009; Beach, Brody, Todorov, Gunter & Philibert, 2010; Kang, Kim, Stewart, Kim, Bae, Kim *et al.*, 2013; Koenen, Uddin, Chang, Aiello, Wildman, Goldmann & Galea, 2011). Como hemos comentado anteriormente, existen evidencias claras de que los patrones alterados de metilación del ADN, debidos a factores ambientales, podrían explicar cómo un conjunto de diferentes eventos adversos tempranos, pueden conducir a una mayor sensibilidad al estrés o a una enfermedad depresiva ulterior en la vida. (Caspi *et al.* 2003; El Hage *et al.* 2009; Beach *et al.*, 2010; Kang *et al.*, 2013; Koenen *et al.*, 2011). De hecho, variaciones en el nivel de metilación del ADN de genes específicos, relacionados con el estrés, se han asociado con exposiciones tempranas a la adversidad en sujetos humanos (Griffiths y Hunter, 2014). En esta línea Kim *et al.* (2013) observaron que el nivel de metilación del promotor del gen SLC6A4 se asocia con una menor expresión del gen, además de con una serie de adversidades infantiles, antecedentes familiares de depresión, síntomas depresivos graves, además de con una mayor percepción subjetiva de estrés ante eventos adversos. En la misma dirección, se observó, en un estudio con gemelos monocigóticos, que niveles altos de metilación del promotor SLC6A4 estaban positivamente correlacionados con los síntomas depresivos (Zhao, Goldberg, Bremner & Vaccarino, 2013). Por otra parte, Okada *et al.* (2014) demostraron que los niveles de metilación de varios sitios CpG en la región promotora del gen SLC6A4 difieren significativamente tras el tratamiento con antidepresivos. Por tanto, el nivel de metilación del gen SLC6A4 parece venir determinado por la exposición de los sujetos a situaciones de estrés, y a su vez el nivel de metilación determinará el nivel de expresión de gen lo que influirá en el desarrollo de síntomas depresivos. Podemos decir que el nivel de expresión del gen SLC6A4 es clave en el desarrollo de una sintomatología depresiva, y su nivel de expresión puede venir determinada tanto por el tipo de alelo que hereda un sujeto (polimorfismo genético) como por los mecanismos epigenéticos, estos últimos dependientes del ambiente.

3.2.2. Factor silenciador neuronal restrictivo (NRSF)

El factor de transcripción de silenciamiento del elemento represor 1 (REST; proteína de unión al ADN) es un represor de genes neuronales que contienen una secuencia conservada 23 bp, conocida como RE1 (Elemento Represor 1) o NRSF (Factor Silenciador Neuronal Restrictivo). Este factor de transcripción coordina la acción de varios complejos epigenéticos (ADN-metiltransferasas, histonas-metiltransferasas, histonas-acetiltransferasas o histonas-desacetilasas) cuando se requiere la especialización de la célula glial o neuronal (Roth & Sweatt, 2011; Jawahar *et al.* 2015).

El NRSF está muy relacionado con la actividad del eje HPA en respuestas al estrés, al tener como función principal la supresión de la hormona liberadora de corticotropina, hormona que se libera en respuestas de estrés y que incrementa su expresión con eventos estresantes en edades tempranas llegando a persistir su efecto en el tiempo. La unión de NRSF a la cromatina favorece la metilación del gen que expresa la hormona liberadora de corticotropina, silenciando su expresión y sirviendo de factor de protección en situaciones de estrés. En ratas expuestas a estrés en etapas de vida tempranas y que son más susceptibles a tener sintomatología depresiva, NRSF se encuentra disminuido, lo que a la vez favorece un aumento en la síntesis de corticotropina (Singh-Taylor *et al.*, 2017). Los estudios hasta la fecha sugieren que la expresión de NRSF regula la expresión de los mecanismos epigenéticos, incidiendo de forma específica en uno de ellos, los micro ARN (pequeños ARN endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen, bloqueando la traducción o mediando la degradación de ARN mensajeros específicos) y promueve cambios en el estado transcripcional de genes específicos, lo que le permite el control preciso de los eventos celulares (Korosi *et al.* 2010; Mateus-Pinheiro *et al.* 2011; Singh-Taylor *et al.* 2017).

Singh-Taylor *et al.* (2017) llegaron a la conclusión a través de sus resultados que NRSF contribuye de manera crítica a la iniciación de las cascadas epigenéticas que modifican la cromatina, y éstas persisten y se incrementan en la edad adulta, orquestando cambios duraderos en la expresión génica en poblaciones neuronales específicas que luego contribuyen a la resiliencia o vulnerabilidad fenotípica a la depresión en la etapa adulta.

3.2.3. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una proteína que actúa como mediador/protector de la función, estructura y la plasticidad neural. El BDNF está implicado en la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de las neuronas en el sistema nervioso, y parece ser relevante en la modificación estructural y funcional que se lleva a cabo a través de experiencias en la infancia (Huang, Reichardt & Neurotrophins, 2001; Roth & Sweatt, 2011). El

BDNF ha demostrado ser extremadamente sensible al estrés disminuyendo su expresión a medida que aumenta la ansiedad y relacionándose de forma directa con síntomas depresivos (correlación negativa entre BDNF y depresión) (Groves, 2007; Golimbet *et al.* 2015; Li *et al.* 2013; Lee *et al.* 2013; Pei *et al.* 2012; Kerman, 2012). En sujetos diagnosticados de depresión se ha encontrado una disminución en los niveles de BDNF, y esta disminución se ha asociado con una reducción en el volumen del hipocampo, que también se encuentra presente en estos sujetos. El estrés crónico relacionado con la depresión induce modificaciones represivas por la metilación del promotor del BDNF, lo que conduce a una disminución de transcripción de BDNF en el hipocampo (Duclot & Kabbaj, 2015). Por el contrario, la hiperacetilación de las histonas de la cromatina en la zona promotora del gen del BDNF actúa como un factor de protección o bloqueo a la susceptibilidad al estrés, descondensando la cromatina y permitiendo que los factores de transcripción puedan acceder a dicho promotor, favoreciendo un aumento en los niveles de BDNF (Tsankova *et al.* 2007). Se observan bajos niveles de BDNF hipocampal en modelos animales de estrés agudo (Barrientos *et al.* 2003) y crónico (Nibuya, Morinobu & Duman, 1995) y la administración de antidepresivos, tanto en animales como en humanos, provoca un aumento de BDNF y del tamaño del hipocampo, lo que sugiere que esta adaptación molecular es relevante para la sintomatología de la depresión (Karege *et al.* 2005; Monteggia *et al.* 2007).

Estudios en humanos han encontrado que un aumento de la metilación del promotor del exón 1 (región del gen que contiene información para producir proteínas) del BDNF, lo que implica una disminución de su expresión, se asociaba con la presencia de síntomas depresivos (Carlberg *et al.*, 2014). En muestras de cerebro post-mortem, de sujetos que vivieron un mayor número de experiencias traumáticas infantiles, se encontró un aumento de metilación en la zona promotora de BDNF que no se halló en sujetos controles (Fuchikami *et al.* 2011). Roth *et al.* (2009) informaron de silenciamiento mediante metilación de BDNF en la corteza prefrontal (CPF) de crías de rata maltratadas que permanecía hasta la edad adulta. Además, los descendientes de hembras maltratadas exhibieron los mismos comportamientos abusivos que sus madres y una mayor metilación del BDNF en la CPF y el hipocampo, lo que indica una transmisión de generación a generación de patrones de metilación del ADN previamente adquiridos.

En roedores es conocido que tanto el estrés como la administración de glucocorticoides reducen los niveles cerebrales de BDNF (Duman & Monteggia, 2006; Smith, Makino, Kvetnansky & Post, 1995). La activación crónica del eje HPA aumenta la metilación del promotor BDNF hipocampal (Roth, Zoladz, Sweat & Diamond, 2011) y la posterior liberación de glucocorticoides tiene un profundo impacto en la función del hipocampo porque las neuronas del hipocampo expresan altos niveles de receptores de glucocorticoides (Sapolsky, 1996; Gould, McEwen,

Tanapat, Galea & Fuchs, 1997). Por el contrario, las diferentes clases de fármacos antidepresivos aumentan la expresión de BDNF en el hipocampo (Martinowich & Lu, 2008). Por lo tanto, se establece una relación inversa entre la expresión del gen BDNF y las respuestas de ansiedad o depresión en organismos expuestos a estrés temprano o abuso, favoreciendo la aparición del trastorno depresivo (Tsankova *et al.* 2006; Roth y Sweatt, 2011).

3.2.4. Gen de la proteína 5 de receptores de glucocorticoides (FKBP5)

La proteína 5 de unión FK506 (gen FKBP5) tiene la capacidad de unirse al receptor de glucocorticoides citoplasmático, dando lugar a un complejo inactivo. El aumento de la proteína 5 está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo por estar asociado con la actividad del eje HPA y tener la función principal de regular negativamente la función glucocorticoide por dos mecanismos principales: cuando la proteína 5 está unida al complejo receptor, el cortisol se une con menor afinidad y la translocación nuclear del receptor es menos eficiente (Menke *et al.*, 2013). Además, la expresión de FKBP5 es inducida por esteroides, incluyendo glucocorticoides, como parte de un circuito de retroalimentación negativa ultracorto intracelular para la actividad glucocorticoide (Binder, 2009). Así, cuando los niveles de cortisol son relativamente altos, los niveles de la proteína 5 aumentan (Klengel, Mehta, Anacker, Rex-Haffner, Pruessner, Pariante, Pace, Mercer, Mayberg, Bradley, Nemeroff, Holsboer, Heim, Ressler, Rein & Binder, 2013). Existe un polimorfismo en el gen FKBP5, de forma que existen dos alelos, el alelo G y el alelo A. Este último da lugar a una mayor expresión de la proteína 5, debido a una mayor expresión del gen FKBP5, de esta forma, se altera la función de los receptores de glucocorticoides y aumenta la respuesta hormonal al estrés (relación negativa) (Raabe & Spengler, 2013; Lisoway, Zai, Tiwari & Kennedy, 2017). Estudios realizados en sujetos homocigotos o heterocigotos para el alelo A (relacionado con riesgo), han demostrado que éstos tienen un mayor riesgo de sufrir un trastorno cuando, además experimentan situaciones de estrés temprano, debido a que muestran una mayor sensibilidad a los glucocorticoides como consecuencia de una menor unión de éstos a sus receptores, en comparación con los sujetos que son homocigóticos para el alelo G (relacionado con protección) (Menke *et al.*, 2013). De esta forma se pone de manifiesto que ser portador del alelo A no es condición suficiente para desarrollar un trastorno, si además no se produce una situación de estrés temprana (Raabe & Spengler, 2013; Lisoway, Zai, Tiwari & Kennedy, 2017).

Además del polimorfismo genético del gen FKBP5, este también es sensible a cambios en su expresión a través de mecanismos epigenéticos. De hecho, la desmetilación del intrón (región dentro de un gen) del gen FKBP5 se asocia con una reducción de la unión de glucocorticoides a los receptores de glucocorticoides y la desregulación del sistema de hormonas de estrés. Los patrones

de metilación alterados de estas regiones parecen estar fuertemente ligados a la adversidad de la vida temprana. Esto podría conducir en última instancia a la identificación de biomarcadores que permitirían un enfoque de tratamiento más óptimo con pacientes deprimidos. Klengel *et al.* (2013) han llevado a cabo el primer y único estudio en humanos donde analizaron la interacción entre la metilación del gen FKBP5 y la adversidad de la vida temprana, identificando que los individuos que habían estado expuestos a adversidad temprana y que portaban un alelo de riesgo A, mostraban mayor desmetilación en el intrón 7 del gen FKBP5. Esta desmetilación intrónica dio lugar a un aumento en la expresión de FKBP5, posiblemente, como una consecuencia de la mayor activación de receptores de glucocorticoides (factores de transcripción). El aumento en la expresión del gen dio lugar a un aumento de la proteína 5, lo que produciría una disminución de la unión de glucocorticoides a sus receptores, produciendo así, una desregulación del sistema de hormonas de estrés. Se ha demostrado que este patrón se mantiene en la descendencia de personas que han sufrido estrés temprano (Yehuda, Daskalakis, Bierer, Bader, Klengel, Holsboer & Binder, 2015).

La proteína 5 de unión a FK506 parece interactuar con el polimorfismo ligado al gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) junto a estrés temprano. Los niveles de ARNm de la proteína se reducen en ratas que poseen el alelo largo después de eventos estresantes, pero sucede lo contrario en ratas con alelo corto, revelando que los dos primeros genotipos responde de forma similar ante estrés y afectando en mayor grado a los homocigóticos con alelo corto (van der Doelen, Kozicz & Homberg, 2013; Houwing, Buwalda, van der Zee, de Boer & Olivier, 2017).

3.2.5. Gen de monoamina oxidasa (MAOA)

Se han encontrado que tanto el polimorfismo genético, como los cambios epigenéticos en el gen de la monoamina oxidasa A (MAOA) se asocian con situaciones adversas durante la infancia y el posterior desarrollo de depresión en la vida adulta. El gen MAOA se encuentra en dos formas alélicas, MAOA-L, asociada con una mayor vulnerabilidad y riesgo de sufrir depresión, y MAOA-H, relacionada con protección ante situaciones estresantes. Las adversidades infantiles se ha asociado con la depresión tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, se ha observado que existe un mayor riesgo de sufrir depresión, tras la adversidad infantil, en mujeres portadoras del alelo MAOA-L que aquellas portadoras del alelo MAOA-H. Por el contrario, en hombres no se encontraron diferencias entre el desarrollo de depresión por exposición a estrés temprano y el tipo de alelo del que eran portadores (Melas, Wei, Chloe, Wong, Louise, Sjöholm, Åberg, Mill, Schalling, Forsell & Lavebratt, 2013). Por otra parte, y atendiendo a los mecanismos epigenéticos, se ha encontrado que existe un patrón de hipometilación de gen que expresa a la MAOA en mujeres deprimidas en comparación con los controles y esta asociación era independiente del polimorfismo

genético para este gen (Melas *et al.* 2013). Por ello, los inhibidores de la MAO-A son antidepresivos que reducen la actividad enzimática de la monoamina oxidasa, aumentando la disponibilidad de serotonina, dopamina, epinefrina y norepinefrina (Meyer, Ginovart, Boovariwala, Sagrati, Hussey, Garcia, Young, Prashak-Rieder, Wilson & Houle, 2006).

4. Conclusiones

El ambiente ejerce constantemente cambios y modificaciones en el organismo debido a las respuestas y adaptaciones que este necesita realizar para sobrevivir adecuadamente. Estos cambios parecen estar relacionados directamente con mecanismos que permiten favorecer o impedir de forma indirecta, aunque específica, la síntesis de determinadas proteínas desde el ADN en función de las necesidades del medio, aunque en ocasiones estas modificaciones ocasionan alteraciones negativas que pueden desembocar en el padecimiento de una enfermedad o un trastorno psiquiátrico.

Tanto el estrés como la inflamación, han demostrado ser fenómenos que alteran la expresión de algunos genes que han sido objeto de interés de numerosas investigaciones (Conti, & Alvares da Silva-Conforti, 2016) aunque existen por el momento muchas incógnitas y contradicciones en cuanto a la variabilidad que existe entre pacientes incluso con un mismo trastorno diagnosticado. En este sentido, la epigenética puede poseer la llave que permita un nuevo enfoque con respecto al tratamiento de determinados trastornos, cuyas formas de medicación en el presente no son efectivas en determinados casos, y su utilidad como forma de predecir mediante patrones epigenéticos a pacientes potenciales (Lisoway, Zai, Tiwari & Kennedy, 2017).

La metilación de los genes ha sido el mecanismo epigenético más común hallado en los genes asociados al trastorno depresivo y tiene relación con el silenciamiento en la expresión de genes imprescindibles para la protección de trastornos. Dicha metilación se ve favorecida por dificultades en etapas críticas y ha demostrado ser permanente en el tiempo, generando problemas sobre todo en la etapa adulta. La administración, en muchas ocasiones ineficaz, de fármacos antidepresivos en pacientes podría verse sustituido por un tratamiento con fármacos epigenéticos que revirtieran dicha situación y otorgaran un camino complementario en la mejora de los síntomas, como por ejemplo el uso de inhibidores de ADN-metiltransferasas o histonas-desacetilasas (Schroeder, Hillemacher, Bleich & Frieling, 2012).

En resumen, el estudio de la epigenética podría servir como marcador para detectar vulnerabilidad y nuevas formas de tratamiento más eficaces contra la depresión (Smart, Strathdee, Watson, Murgatroyd & McAllister-Williams, 2015), aunque es necesaria más investigación para esclarecer los mecanismos que subyacen a las modificaciones epigenéticas.

5. Referencias

- Alt, S. R., Turner, J. D., Klok, M. D., Meijer, O. C., Lakke, E. A., Derijk, R. H., & Muller, C. P. (2010). Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed. *Psychoneuroendocrinology*, *35*, 544–556.
- American Psychiatric Association (2014). *DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Anacker, C., Zunszain, P. A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* *36*, 415–425.
- Antypa, N., Serretti, A., & Rujescu, D. (2013). Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology* *23*, 1125–1142.
- Arborelius, L., Owens, M.J., Plotsky, P.M., & Nemeroff, C.B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*, *160*, 1–12.
- Babenko, O., Kovalchuk, I., & Metz, G. A. (2015). Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *48*, 70–91.
- Bagot, R. C., Labonté, B., Peña, C. J., & Nestler, E. J. (2014). Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *16*(3), 281–295.
- Bale, T. L. (2015). Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*, 332–344.
- Ballas, N., & Mandel, G. (2005). The many faces of REST oversee epigenetic programming of neuronal genes. *Curr Opin Neurobiol.*, *15*, 500–506.
- Barrientos, R. M., Sprunger, D. B., Campeau, S., Higgins, E. A., Watkins, L. R., et al. (2003). Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*, *121*, 847–853.
- Beach, S. R. H., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D., & Philibert, R. A. (2010). Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa Adoptee sample. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, *153B* (2), 710–713
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., Tang, Y., Gillespie, C. F., Heim, C. M., Nemeroff, C. B., Schwartz, A. C., Cubells, J. F., Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*, *299*, 1291–1305.
- Bird, A. (2008). The methyl-CpG-binding protein MeCP2 and neurological disease. *Biochemical Society Transactions*, *36*, 575–583.
- Bonasio, R., Tu, S., & Reinberg, D. (2010). Molecular signals of epigenetic states. *Science*, *330*, 612–616.
- Booij, L., Wang, D., Levesque, M. L., Tremblay, R. E., & Szyf, M. (2013). Looking beyond the DNA sequence: the relevance of DNA methylation processes for the stress–diathesis model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences* *368*, 20120251.
- Boyle, M. P., Brewer, J. A., Funatsu, M., Wozniak, D. F., Tsien, J. Z., Izumi, Y., & Muglia, L. J. (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene 3403 adrenal axis regulation and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *102*, 473–478.
- Brummett, B. H., Krystal, A. D., Siegler, I. C., Kuhn, C., Surwit, R. S., Zuchner, S., Ashley-Koch, A., Barefoot, J. C., & Williams, R. B. (2007). Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase - A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. *Psychosomatic Medicine*, *69*, 396–401.

- Brunton, P. J., & Russell, J. A. (2011). Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy. *Progress Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*, 1178-1191.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of National Academy of Science of the USA*, *85*, 5335-5340.
- Carlberg, L., Scheibelreiter, J., Hassler, M. R., Schloegelhofer, M., Schmoeger, M., Ludwig, B., Kasper, S., Aschauer, H., Egger, G., & Schosser, A. (2014). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)—epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord.*, *168*, 399–406.
- Carpenter, L. L., Gawuga, C. E., Tyrka, A. R., Lee, J. K., Anderson, G. M., & Price, L. H. (2010). Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 2617–2623.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, *301* (5631), 386-389.
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*, 583-590.
- Cavagnari, B. M. (2012). Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Arch Argent Pediatr*, *110*(2), 132-136.
- Choi, J. K., & Howe, L. J. (2009). Histone acetylation: truth of consequences? *Biochemical and Cell Biology*, *87*, 139–150.
- Cohen-Woods, S., Craig, I. W., & McGuffin, P. (2013). The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychological Medicine* *43*, 673–687.
- Conti, C. L., & Alvares da Silva-Conforti, A. M. (2016) A Brief Review on Epigenetic Aspects involved in Depression. *Biology and Medicine (Aligarh)*, *8*(5), 315.
- Cowen, P. J. (2010). Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychological Medicine*, *40*, 1–4.
- Dalton, V. S., Kolshus, E., & McLoughlin, D. M. (2014). Epigenetics and depression: return of the repressed. *Journal of Affective Disorders*, *155*, 1–12.
- Dam, H. 1988 Dexamethasone suppression test. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 345, 38- 44.
- Dannlowski, U., Ohrmann, P., Konrad, C., Domschke, K., Bauer, J., Kugel, H., Hohoff, C., Schoning, S., Kersting, A., Baune, B. T., Mortensen, L. S., Arolt, V., Zwitserlood, P., Deckert, J., Heindel, W., & Suslow, T. (2009). Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: Association with maoa genotype and illness severity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 11–22.
- Daskalakis, N. P., & Yehuda, R. (2014). Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. *Frontiers in Neuroscience* *8*, 369.
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Review*, *19*, 269-301.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*, 463–475.
- Dentino, A. N., Pieper, C. F., Rao, M. K., Currie, M. S., Harris, T., Blazer, D. G., & Cohen, H. J. (1999). Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*, *47*, 6–11.
- Duclot, F., & Kabbaj, M. (2015). Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants, *J. Exp. Biol.*, *218*, 21–31.
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, *59*, 1116-1127.
- El Hage, W., Powell, J. F., & Surguladze, S. A. (2009). Vulnerability to depression: what is the role of stress

- genes in gene x environment interaction?. *Psychological Medicine*, 39, 1407-1411.
- Elenkov, I. J. (2008). Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochemistry International*, 52, 40–51.
- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214, 17-31.
- Fish, E. W., Shahrokh, D., Bagot, R., Caldji, C., Bredy, T., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 167–180.
- Fountoulakis, K. N., Gonda, X., Rihmer, Z., Fokas, C., & Iacovides, A. (2008). Revisiting the dexamethasone suppression test in unipolar major depression: an exploratory study. *Annals of General Psychiatry*, 7, 22.
- Francis, D. D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Curr. Opin. Neurobiol.* 9, 128–134.
- Franklin, T. B., Russig, H., Weiss, I. C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., & Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological Psychiatry*, 68, 408-415.
- Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., Okamoto, Y., Yamawaki, S., & Ozaki, N. (2011). DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*, 6.
- Gallagher, P., Watson, S., Smith, M. S., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2007). Plasma cortisol dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 90, 258–265.
- Garfield, L., Mathews, H. L., & Witek Janusek, L. (2016). Inflammatory and Epigenetic Pathways for Perinatal Depression. *Biological Research for Nursing*, 18(3), 331-343.
- Glynn, L. M., Davis, E. P., & Sandman, C. A. (2013). New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*, 47, 363–370.
- Golimbet, V. E., Volel', B. A., Kopylov, F., Dolzhikov, A. V., Korovaitseva, G. I, et al. (2015). Anxiety and polymorphism Val66Met of BDNF gene predictors of depression severity in ischemic heart disease. *Kardiologiya*, 55, 9-13.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci.*, 17, 2492–2498.
- Griffiths, B. B., Hunter, R. G. (2014). Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience* 275,420–435.
- Groves, J. O. (2007). Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*, 12, 1079-1088.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023-1039.
- Hodes, G. E., Deena M. Walker, D. M., Labonté, B., Nestler, E. J., & Russo, S. J. (2017). Understanding the Epigenetic Basis of Sex Differences in Depression. *Journal of Neuroscience Research* 95, 692–702
- Holliday, R., Pugh, J. E. (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science*, 187, 226–232.
- Holmes, S. J., & Robins, L. N. (1987). The influence of childhood disciplinary experience on the development of alcoholism and depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 399-415.
- Houwing, D. J., Buwalda, B., van der Zee, E. A., de Boer, S. F., & Olivier, J. D. A. (2017). The Serotonin Transporter and Early Life Stress: Translational Perspectives. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(117).

- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.*, *24*, 677-736.
- Jarcho, M. R., Slavich, G. M., Tylova-Stein, H., Wolkowitz, O. M., & Burke, H. M. (2013). Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. *Biological Psychology*, *93*, 150–158.
- Jawahar, M. C., Murgatroyd, C., Harrison, E. L., & Baune, B. T. (2015). Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clinical Epigenetics*, *7* (122), 1-13.
- Kang, H. J., Kim, J. M., Stewart, R., Kim, S. Y., Bae, K. Y., Kim, S. W., Shin, I. S., Shin, M. G., & Yoon, J. S. (2013). Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, *44*, 23-28.
- Kanherkar, R. R., Bhatia-Dey, N., & Csoka, A. B. (2014). Epigenetics across the human lifespan. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *2*.
- Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J. M., et al. (2005). Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry*, *57*, 1068-1072.
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Prescott, C. A. (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 1133–1145.
- Kerman, I. A. (2012). New insights into BDNF signaling: relevance to major depression and antidepressant action. *Am J Psychiatry*, *169*, 1137-1140.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz M., Blazer D. G., & Nelson C. B. (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*, *29*, 85–96.
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (2002). Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 873–876.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, *16*, 33–41.
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B., & Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, *80*, 115-132.
- Koenen, K. C., Uddin, M., Chang, S. C., Aiello, A. E., Wildman, D. E., Goldmann, E., & Galea, S. (2011). SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress. Anxiety*, *28*(8), 639–647.
- Kornstein, S. G., Schatzberg A. F., Yonkers K. A., Thase, M. E., Keitner, G. I., Ryan, C. E., Schlager D. (1995). Gender differences in presentation of chronic major depression. *Psychopharmacology Bulletin*, *31*, 711–718.
- Korosi, A., Shanabrough, M., McClelland, S., Liu, Z. W., Borok, E., Gao, X. B., Horvath, T. L., & Baram, T. Z. (2010). Early-life experience reduces excitation to stress-responsive hypothalamic neurons and re-programs the expression of corticotropin releasing hormone. *Journal of Neuroscience*, *30* (2), 1-28.
- Kouzarides, T. (2007). Chromatin modifications and their function. *Cell*, *128*, 693–705.
- Knol, M. J., Twisk, J. W., Beekman, A. T., Heine R. J., Snoek, F. J., & Pouwer, F. (2006). Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*, *49*, 837–845.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neuro- biology of depression. *Nature*, *455*, 894-902.
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., Bureau, A., Mechawar, N., Szyf, M., Meaney, M. J., & Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 722-731.

- Leonard, B. E. (2010). The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Current Immunology Reviews*, 6, 205-212.
- Maddox, S. A., Schafe, G. E., & Ressler, K. J. (2013). Exploring epigenetic regulation of fear memory and biomarkers associated with post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 62.
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., Vandervorst, C., Dejonckheere, C., & Raus, J. (1991). Depression-related disturbances in mitogen-induced lymphocyte responses and interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor production. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 379-386.
- Maes, M., Bosmans, E., De Jongh, R., Kenis, G., Vandoolaeghe, E., & Neels, H. (1997). Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*, 9, 853-858.
- Maes, M., Leonard, B. E., Myint, A. M., Kubera, M., & Verkerk, R. (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35, 702-721.
- Mak, K. K., Kong, W. Y., Mak, A., Sharma, V. K., & Ho, R. C. (2013). Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: A meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84, 322-328.
- Mann, J. J. (2003). Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 819-28.
- Mann, J. J., & Currier, D. M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 25(5), 268-271.
- Martin, L. A., Neighbors H. W., & Griffith D. M. (2013). The experience of symptoms of depression in men vs women: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *JAMA Psychiatry*, 70, 1100-1106.
- Martínez-Frías, M. L. (2010). Estructura y función del ADN y de los genes II. Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. *Semergen*, 36(6), 332-335.
- Martinowich, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33, 73-83.
- Massart, R., Mongeau, R., & Lanfumey, L. (2012). Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2485-2494.
- Mateus-Pinheiro, A., Pinto, L., & Sousa, N. (2011). Epigenetic (de)regulation of adult hippocampal neurogenesis: implications for depression. *Clinical Epigenetics*, 3 (5), 1-12.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342-348.
- McGuffin, P., Cohen, S., & Knight, J. (2007). Homing in on depression genes. *American Journal of Psychiatry*, 164, 195-197.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161-1192.
- Meaney, M. J., & Szyf, M. (2005). Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity?. *TRENDS in Neurosciences*, 28(9), 456-463.
- Meaney, M. J., Szyf, M., & Seckl, J. R. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends in Molecular Medicine*, 13, 269-277.
- Melas, P. A., Wei, Y., Wong, C. C., Sjöholm, L. K., Åberg, E., Mill, J., Shalling, M., Forsell, Y., & Lavebratt, C. (2013). Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 1513-1528.

- Menke, A., & Binder, E. B. (2014). Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *16*(3), 395–404.
- Mill, J., & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*, *12*, 799–814.
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*, *65*, 732–741.
- Millstein, R. A., & Holmes, A. (2007). Effects of repeated maternal separation on anxiety and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, *31*, 3–17.
- Mitchell, A. C., Bharadwaj, R., Whittle, C., Krueger, W., Mirnics, K., Hurd, Y., Rasmussen, T., & Akbarian, S. (2013). The genome in three dimensions: a new frontier in human brain research. *Biological Psychiatry*, *75*, 961–969.
- Monteggia, L. M., Luikart, B., Barrot, M., Theobald, D., Malkovska, I., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor conditional knockouts show gender differences in depression-related behaviors. *Biol Psychiatry*, *61*, 187–197.
- Montirosso, R., & Provenzi, L. (2015). Implications of epigenetics and stress regulation on research and developmental care of preterm infants. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.*, *44* (2), 174–182.
- Mortazavi, A., Leeper Thompson, E. C., Garcia, S. T., Myers, R. M., & Wold, B. (2006). Comparative genomics modeling of the NRSF/REST repressor network: from single conserved sites to genome-wide repertoire. *Genome Res*, *16*, 1208–1221.
- Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmuhl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Almeida, O. F. X., & Splenger, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience*, *12*, 1559–1566.
- Murgatroyd, C., & Spengler, D. (2011). Epigenetics of early child development. *Frontiers in Psychiatry*, *2*, 16.
- Lett, H. S, Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., & Newman, M. F. (2004). Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosomatic Medicine*, *66*, 305–315.
- Levenson, J. M., & Sweatt, J. D. (2005). Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*, 108–118.
- Lisoway, A. J., Zai, C. C., Tiwari, A. K., & Kennedy, J. L. (2017). DNA methylation and clinical response to antidepressant medication in major depressive disorder: A review and recommendations. *Neuroscience Letters*.
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1997). Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science*, *277*, 1659–1662.
- Lolak, S., Suwannarat, P., & Lipsky, R. H. (2014). Epigenetics of depression. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *128*, 103–137.
- Lucassen, P. J., Meerlo, P., Naylor, A. S., van Dam, A. M., Dayer, A. G., Fuchs, E., Oomen, C. A., & Czeh, B. (2010). Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: implications for depression and antidepressant action. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, 1–17.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 434–445.
- Nafee, T. M., Farrell, W. E., Carroll, W. D., Fryer, A. A., & Ismail, K. M. (2008). Epigenetic control of fetal gene expression. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *115*, 158–168.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L.M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*, 13–25.

- Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.*, *15*, 7539-7547.
- Nilsson, E. E., & Skinner, M. K. (2015). Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. *Translational Research*, *165*, 12-17.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neuroscience*, *31*, 464-468.
- Pariante, C. M. (2009). Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene 3407 pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1179*, 144-152.
- Petronis, A. (2001). Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends in Genetics TIG*, *17*, 142-146
- Pollak, Y., & Yirmiya, R., (2002). Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *5*, 389-399.
- Powell, T. R., Schalkwyk, L. C., Heffernan, A. L., Breen, G., Lawrence, T., Price, T., Farmer, A. E., Aitchison, K. J., Craig, I. W., Danese, A., Lewis, C., McGuffin, P., Uher, R., Tansey, K. E., & D'souza, U. M. (2013). Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptomic biomarkers for escitalopram response. *European Neuropsychopharmacology*, *23*, 1105-1114.
- Powell, T. R., Smith, R. G., Hackinger, S., Schalkwyk, L. C., Uher, R., McGuffin, P., Mill, J., & Tansey, K. E. (2013). DNA methylation in interleukin-11 predicts clinical response to antidepressants in GENDEP. *Translational Psychiatry*, *3*.
- Provenzi, L., Giorda, R., Beri, S., & Montirosso, R. (2016). SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *71*, 7-20.
- Ptak, C., & Petronis, A. (2008). Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *48*, 257-276.
- Raabe, F. J., & Splenger, D. (2013). Epigenetic risk factor in PTSD and depression. *Frontiers in Psychiatry*, *4* (80), 1-17.
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, *27*, 24-31.
- Raison, C. L., Lin, J. M., & Reeves, W. C. (2009). Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*, 327-337.
- Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., & Lesch, K. P. (2006). Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Molecular Psychiatry*, *11*, 514-522.
- Riggs, A. D. (1975). X inactivation, differentiation, and DNA methylation. *Cytogenetics and Cell Genetics*, *14*, 9-25.
- Riggs, S., & Alario, A. J. (1990). Adolescent substance use and the role of the primary care provider. *Rhode Island Medical Society*, *73*, 253-257.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biological Psychiatry*, *65*, 760-769.
- Roth, T. L., & Sweatt, D. (2011). Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *52* (4), 398-408.

- Roth, T. L., Zoladz, P. R., Sweatt, J. D., & Diamond, D. M. (2011). Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *45*, 919–926.
- Saavedra, K., Molina-Márquez, A. M., Saavedra, N., Zambrano, T., & Salazar, L. A. (2016). Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(8), 1279.
- Sapolsky, R. M. (1996). Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, *1*, 1–19.
- Schroeder, M., Krebs, M. O., Bleich, S., & Frieling, H. (2010). Epigenetics and depression: current challenges and new therapeutic options. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(6), 588–592.
- Schroeder, M., Hillemecher, T., Bleich, S., & Frieling, H. (2012). The Epigenetic Code in Depression: Implications for Treatment. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *91*(2), 310–314.
- Shenk, C. E., Noll, J. G., Putnam, F. W., & Trickett, P. K. (2010). A prospective examination of the role of childhood sexual abuse and physiological asymmetry in the development of psychopathology. *Child Abuse & Neglect*, *34*, 752–761.
- Singh-Taylor, A., Molet, J., Jiang, S., Korosi, A., Bolton, J. L., Noam, Y., Simeone, K., Cope, J., Chen, Y., Mortazavi, A., & Baram, T. Z. (2017). NRSF-dependent epigenetic mechanisms contribute to programming of stress-sensitive neurons by neonatal experience, promoting resilience. *Molecular Psychiatry*, *0*, 1–10.
- Smart, C., Strathdee, G., Watson, S., Murgatroyd, C., & McAllister-Williams, R. (2015). Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene – an epigenetic perspective. *Psychological Medicine*, *45*(16), 3393–3410.
- Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, *771*, 234–239.
- Smith, Z. D., & Meissner, A. (2013). DNA methylation: roles in mammalian development. *Nature Reviews, Genetics*, *14*, 204–220.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meitzer, H. Y., Uylings, H. B., Friedman, L., & Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, *56*, 640–650.
- Strahl, B. D., & Allis, C. D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, *403*, 41–45.
- Suderman, M., McGowan, P. O., Sasaki, A., Huang, T. C., Hallett, M. T., Meaney, M. J., Turecki, G., & Szyf, M. (2012). Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *109*, 17266–17272.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1552–1562.
- Sun, H., Kennedy, P. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetics of the Depressed Brain: Role of Histone Acetylation and Methylation. *Neuropsychopharmacology*, *38*(1), 124–137.
- Szyf, M. (2009). The implications of a life-long dynamic epigenome. *Epigenomics*, *1*, 9–12.
- Szyf, M., Weaver, I., & Meaney, M. (2007). Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behavior. *Reproductive Toxicology*, *24*, 9–19.
- Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A., & Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 355–367.
- Turner, J. D., & Muller, C. P. (2005). Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiplenehumanexon 1. *Journal of Molecular Endocrinology*, *35*, 283–292.
- Uddin, M., Koenen, K. C., Aiello, A. E., Wildman, D. E., de los Santos, R., & Galea, S. (2011). Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic

- sample. *Psychological Medicine*, 41(5), 997–1007.
- van der Doelen, R. H., Kozicz, T., & Homberg, J. R. (2013). Adaptive fitness; early life adversity improves adult stress coping in heterozygous serotonin transporter knockout rats. *Molecular Psychiatry*, 18, 1244–1245.
- Vialou, V., Feng, J., Robison, A. J., & Nestler, E. J. (2013). Epigenetic Mechanisms of Depression and Antidepressants Action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 53, 59–87.
- Voracek, M., & Loibl, L. M. (2007). Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*, 119, 463–75.
- Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847-854.
- World Health Organization (2008). Global Burden of Disease Report (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html).
- Xin, F., Susiarjo, M., & Bartolomei, M. S. (2015). Multigenerational and transgenerational effects of endocrine disrupting chemicals: A role for altered epigenetic regulation? *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 43, 66-75.
- Yehuda, R., Daskalakis, N. P., Bierer, L. M., Bader, H. N., Klengel, T., Holsboer, F., & Binder, E. B. (2015). Holocaust exposure induced intergenerational effects on FKBP5 methylation. *Biological Psychiatry*, 80, 372-80.
- Zhao, J., Goldberg, J., Bremner, J. D., & Vaccarino, V. (2013). Association between promoter methylation of serotonin transporter gene and depressive symptoms: a monozygotic twin study. *Psychosom Med.*, 75, 523-529.