



Depresión y antidepresivos Durante el embarazo: Craneofacial Defectos debidos a células madre/progenitoras Desregulación mediada por la serotonina

Natalia Sánchez^{1†}, Jesús Juárez-Balarez^{1†}, Marcia Olhaver^{2,3},
Humberto González-Oneto⁴, Antonia Muzard^{2,3}, María Jesús Mardonez^{2,3},
Pamela Franco^{2,3}, Felipe Barrera⁴ y Marcia Gaete^{1*}

¹ Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, ² Departamento de Psicología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, and Personality ³ Instituto del Milenio para la Investigación de la Depresión (MIDAP), Santiago, Chile, ⁴ School of Dentistry, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

OPEN ACCESS

Editado por:

Sebastián Dworkin,
Universidad La Trobe, Australia

Revisado por:

Gary Ten Eyck,
Universidad de Nueva York, Estados Unidos
Juliana Isaac,
Universidad de París, Francia

*Correspondencia:

Marcia Gaete
mgaets@uc.cl

†Estos autores han contribuido por igual
a este trabajo.

Sección de especialidad:

Este artículo fue enviado a

Patología molecular y celular, una sección
de la revista

Frontiers en el campo de la célula y el desarrollo
Biología

Recibido: 24 de noviembre de 2020

Aceptado: 13 de julio de 2021

Publicado: 12 de agosto de 2021

Citación:

Sánchez N, Juárez-Balarez J,
Olhaver M, González-Oneto H, Muzard
A, Mardonez MJ, Franco P, Barrera F and
Gaete M (2021)

Depresión y antidepresivos durante el
embarazo: defectos craneofaciales
debidos a la desregulación de células madre/
progenitoras mediada por la serotonina.
Frente. Cell Dev. Biol. 9:632766.
doi: 10.3389/fcell.2021.632766

La depresión es un trastorno del estado de ánimo común y debilitante cuya prevalencia aumenta durante el embarazo. En todo el mundo, entre el 7 y el 12 % de las mujeres embarazadas padecen depresión, en la que los factores de riesgo asociados incluyen variables sociodemográficas, psicológicas y socioeconómicas. La depresión materna puede tener consecuencias psicológicas, anatómicas y fisiológicas en el recién nacido. La depresión se ha relacionado con una regulación negativa de los niveles de serotonina en el cerebro. En consecuencia, la farmacoterapia prescrita con más frecuencia se basa en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que aumentan la concentración local de serotonina. Aunque el uso de ISRS tiene pocos efectos adversos en comparación con otros antidepresivos, la alteración de los niveles de serotonina se ha asociado con la aparición de cambios anatómicos y fisiológicos en el útero, que conducen a defectos en el desarrollo craneofacial, incluyendo craneosinostosis, paladar hendido y defectos dentales. La migración y proliferación de células de la cresta neural, que contribuyen a la formación de hueso, cartílago, paladar, dientes y glándulas salivales en la región craneofacial, están reguladas por la serotonina. En concreto, las células progenitoras craneofaciales se ven afectadas por los niveles de serotonina, produciéndose un desequilibrio entre su proliferación y diferenciación.

Por lo tanto, es posible plantear la hipótesis de que el desarrollo craneofacial se verá afectado por los cambios en los niveles de serotonina, que ocurren durante la depresión materna o después del uso de ISRS, que cruzan la barrera placentaria, aumentando el riesgo de defectos craneofaciales. En esta revisión, proporcionamos una síntesis de la investigación actual sobre la depresión y el uso de ISRS durante el embarazo, y cómo esto podría estar relacionado con los defectos craneofaciales utilizando una perspectiva interdisciplinaria que integra perspectivas psicológicas, clínicas y de biología del desarrollo. Discutimos los mecanismos por los cuales la serotonina podría influir en el desarrollo craneofacial y las células madre/progenitoras, proponiendo algunos factores de transcripción como mediadores de la señalización de serotonina y la biología de las células madre/progenitoras. Finalmente, destacamos la importancia de las terapias no farmacológicas para la depresión en mujeres fértiles y embarazadas, y proporcionamos un análisis individual del balance riesgo-beneficio del uso de antidepresivos durante el embarazo.

Palabras clave: defectos craneofaciales, antidepresivos, depresión, embarazo, células madre

INTRODUCCIÓN

La depresión materna es uno de los trastornos del estado de ánimo más frecuentes que ocurren durante y después del embarazo, y afecta entre el 7 y el 12 % de las mujeres en los países desarrollados (Charlton et al., 2015; Huybrechts et al., 2015; Fairbrother et al., 2017; Field, 2017a; McAndrew, 2019).

La sintomatología depresiva durante el embarazo ha sido identificada como un predictor de depresión postnatal (Field, 2011; Koutra et al., 2014; Raskin et al., 2016). Por otro lado, el desarrollo del feto se ve afectado por la depresión materna, correlacionándose con frecuencia cardíaca basal baja del feto, partos prematuros, descenso prolongado (Emory y Dieter, 2006) y bajo tamaño y peso de los recién nacidos (Field, 2011; Dadi et al., 2020; Hompoth et al., 2020). Asimismo, la descendencia de madres deprimidas tiene un alto riesgo de depresión (Pawby et al., 2009) y consecuencias negativas en el desarrollo afectivo, cognitivo y conductual (Grace et al., 2003; Milgrom et al., 2008; Pearson et al., 2012).

La identificación de factores de riesgo asociados a la depresión materna puede contribuir a su prevención. Los factores de riesgo pueden clasificarse en factores prenatales, factores relacionados con el embarazo y factores relacionados con la propia madre. En general, la falta de pareja, la ausencia de una red de apoyo sociofamiliar, los bajos ingresos, los vínculos inseguros, los antecedentes de depresión y las edades extremas (adolescentes o >40 años), son factores de riesgo prenatales para la depresión materna (Faisal-Cury y Rossi Menezes, 2007; Olhaberry et al., 2014; Field, 2017b). Los factores de riesgo relacionados con el embarazo son la falta de planificación del embarazo, el embarazo no deseado y la ambivalencia sobre la maternidad (Bowen y Muhajarine, 2006).

Los factores de riesgo relacionados con la madre incluyen estrés, consumo de drogas, violencia, conflictos de pareja, bajo nivel educativo (Escribe-Aguir et al., 2008; Field, 2017b), apego inseguro a la propia madre (Murray et al., 1996; Bifulco et al., 2006) y experiencias adversas o traumáticas durante la infancia y la adolescencia (Buist y Janson, 2001; Nelson et al., 2002).

El tratamiento de la depresión suele incluir psicoterapia, farmacoterapia o una combinación de ambas. En cuanto a la psicoterapia, la terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser eficaz en la disminución de los síntomas y la remisión de la depresión durante el embarazo (O'Connor et al., 2016). Sin embargo, la adherencia a la psicoterapia es difícil (Rojas et al., 2015), y el resultado depende de las características individuales de las madres (Miranda et al., 2017). En los últimos años, han surgido nuevas intervenciones conductuales como tratamiento alternativo para la depresión materna, como la psicoterapia interpersonal, la atención plena, los grupos de apoyo entre pares, el masaje, el tai chi, el yoga, el ejercicio aeróbico y las intervenciones del sueño (Field, 2017b; Ladyman et al., 2020; Lucena et al., 2020).

La farmacoterapia se utiliza con frecuencia para tratar la depresión: aproximadamente un tercio de las mujeres embarazadas depresivas utilizan antidepresivos (Ramos et al., 2007; Goodman y Tully, 2009; Jiménez-Solem et al., 2013; Molenaar et al., 2020). De acuerdo con la teoría serotoninérgica de la depresión, que propone que la actividad disminuida de las vías de la serotonina desempeña un papel causal en la fisiopatología de la depresión (Kerr, 1994), los antidepresivos más comúnmente recetados pertenecen a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS actúan bloqueando el transportador de serotonina (SERT), impidiendo que la serotonina se libere.

recaptura, que aumenta la concentración extracelular de serotonina liberada fisiológicamente (Stahl, 1998; Gershon y Tack, 2007). La fluoxetina, la sertralina y el citalopram son los ISRS más prescritos (Kern et al., 2020; Molenaar et al., 2020).

Aparte de su papel como neurotransmisor relacionado con el estado de ánimo, la serotonina parece tener un papel relevante durante el desarrollo (Shuey et al., 1993; Buznikov et al., 2001; Kaihola et al., 2016). De esto surge la pregunta sobre si la depresión o los antidepresivos interfieren con el proceso de desarrollo durante el embarazo. Además de los efectos mencionados anteriormente de la depresión materna al nacer, se han reportado efectos negativos del uso de antidepresivos durante el embarazo, incluidos resultados de nacimiento no óptimos (es decir, parto prematuro y puntajes de Apgar más bajos), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, síndrome de abstinencia/toxicidad neonatal, mayores conductas internalizantes en la edad infantil y mayor riesgo de trastorno del espectro autista (Meltzer-Brody et al., 2011; Huybrechts et al., 2015; Field, 2017b).

Respecto a la región craneofacial, el uso de ISRS también se ha asociado a defectos óseos como craneosinostosis y malformaciones dentales, afectando principalmente el equilibrio de proliferación y diferenciación en células progenitoras, como se describe en diferentes modelos experimentales (Shuey et al., 1992; Moiseiwitsch et al., 1998; Cray et al., 2014; Calibuso-Salazar y Ten Eyck, 2015; Durham et al., 2019), y asociado a un mayor riesgo de malformaciones craneofaciales en humanos (Alwan et al., 2007; Berard et al., 2015, 2017; Reefhuis et al., 2015; Gao et al., 2018).

La depresión y el uso de ISRS se han incrementado en los últimos años (Global Burden of Disease Study, 2017). Por lo tanto, es necesario construir un modelo sistemático para asignar el conocimiento actual que vincula la depresión, el tratamiento con ISRS y el desarrollo craneofacial. En esta revisión, realizamos una búsqueda bibliográfica utilizando motores de búsqueda como PubMed y Google Scholar, buscando investigaciones celulares, animales y humanas que asocien el papel de la serotonina durante el desarrollo craneofacial con la depresión materna o el uso de antidepresivos. Para proporcionar una base para comprender este tema, describiremos principalmente el desarrollo craneofacial y el origen general de los defectos craneofaciales, para luego introducir el papel de la serotonina en el desarrollo de la región craneofacial, describiendo los defectos craneofaciales relacionados con el uso de ISRS. Finalmente, proponemos un modelo para explicar cómo la depresión o los antidepresivos, como factores ambientales, podrían generar defectos del desarrollo craneofacial en la descendencia, al alterar la biología de las células madre/progenitoras.

DESARROLLO CRANEOFACIAL Y EL ORIGEN DEL CRÁNEOFACIAL DEFECTOS

Los defectos congénitos craneofaciales humanos varían entre 1 y 4% en diferentes países (Dolk, 2005; Canfield et al., 2006) teniendo graves consecuencias funcionales, estéticas y sociales.

Esto hace que sea relevante identificar los procesos de desarrollo involucrados en los defectos congénitos craneofaciales y cómo los factores genéticos y ambientales pueden alterarlos.

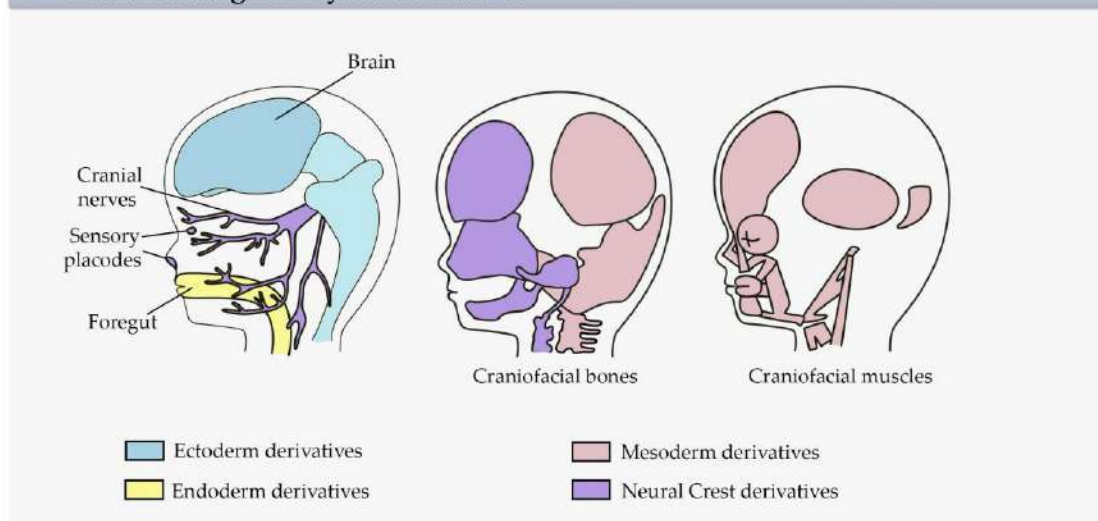
El desarrollo craneofacial de los vertebrados se caracteriza por una rica comunicación cruzada entre las tres capas germinales y las derivadas de la cresta neural.

células madre neurales (NCC) (Couly et al., 2002; Rinon et al., 2007; Grenier et al., 2009; Marcucio et al., 2011; Figura 1A). Durante el desarrollo, las NCC muestran multipotencia (cartílago) y capacidades migratorias (Abzhanov et al., 2003; Adameyko y Fried, 2016). Se deslaminan a lo largo del borde de la placa neural y pueblan la región craneofacial, formando los progenitores de la mayoría de los huesos faciales, cartílagos, glándulas salivales y mesénquima dental en la región craneofacial (Le Douarin et al., 2004). Los defectos en la generación, migración y diferenciación de las NCC podrían generar una variedad de enfermedades aparentemente no relacionadas denominadas

Neurocristopatías (Bolande, 1974). El avance de la investigación y la comprensión general del desarrollo de la NCC en los últimos años ha llevado a un aumento en el número de neurocristopatías reportadas (Bolande, 1997; Sato et al., 2019).

En cuanto a los tejidos craneofaciales, entre las malformaciones que se manifiestan típicamente al nacer se encuentran la hipoplasia maxilar, cigomática y mandibular, el paladar hendido y los defectos auriculares. La etiología de las neurocristopatías incluye mutaciones genéticas en los genes *Tcf1* y *Polr1* en el síndrome de Treacher-Collins, *Sox9* en la secuencia de Pierre Robin, *Sox10* en el síndrome de Waardenburg,

A Craniofacial germ layers derivatives



B Craniofacial defects related to serotonin deregulation

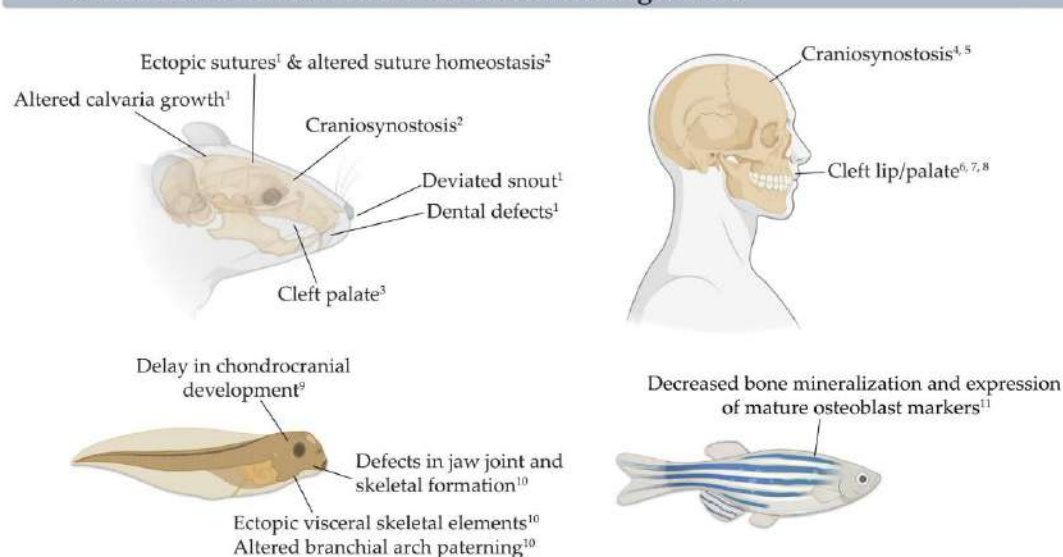


FIGURA 1 | Estructuras derivadas de las capas germinales y defectos craneofaciales en diferentes modelos animales y humanos. (A) Esquema de los derivados craneofaciales del ectodermo, mesodermo, endodermo y cresta neural (NCs) mostrando las principales estructuras craneofaciales y la capa germinal de la cual provienen. Modificado de Carlson (2019). (B) Esquema de modelos animales y humanos indicando los defectos craneofaciales más relevantes generados por la desregulación de serotonina, según lo reportado. Referencias: 1Cray et al., 2014; 2Durham et al., 2019; 3Cabrera et al., 2020; Berard et al., 2017; 5Alwan et al., 2007; 6Colvin et al., 2011; 7Louik et al., 2007; 8Malm et al., 2011; 9Calibuso-Salazar y Ten Eyck, 2015; 10Reisoli et al., 2010; 11Fraher et al., 2016.

y una región en el cromosoma 14q32 en el síndrome de Goldenhar. Además, factores ambientales como el alcohol, la deficiencia de ácido fólico, la diabetes materna, las infecciones y los agentes farmacéuticos, y su interacción con mutaciones genéticas, también se han relacionado con el desarrollo de neurocristopatías (revisado en Sato et al., 2019; Figura 1B).

El crecimiento del cráneo también es un proceso importante durante el desarrollo craneofacial. Las suturas del cráneo, zonas en las que se ponen en contacto los huesos planos, se osifican durante las dos primeras décadas postnatales, lo que permite el crecimiento y la expansión del cerebro. Cuando se produce un desequilibrio entre la proliferación y diferenciación de las células de sutura y los huesos adyacentes, la diferenciación ósea prematura conduce al cierre prematuro de las suturas y produce craneosinostosis (Twigg y Wilkie, 2015). La mayoría de las craneosinostosis alteran la forma del cráneo, generando un efecto secundario como alteración de la presión intracraneal, ceguera, discapacidades cognitivas y retraso mental; por lo tanto, se requiere cirugía como tratamiento (Durham et al., 2019). La craneosinostosis tiene una prevalencia de 1:1.800-2.500 nacimientos, estando asociada a algunas mutaciones genéticas (*Cdc45*, *Twist*, *Fgfr* y *Tcf12*) y/o factores ambientales incluyendo la nicotina, el hipertiroidismo en mujeres embarazadas y, de manera importante, el uso de antidepresivos (Twigg y Wilkie, 2015; Durham et al., 2017). La relación entre estos factores ambientales y la craneosinostosis ha sido descrita en modelos animales, que muestran una proliferación y diferenciación alterada de células madre/progenitoras, y en humanos, en los que los recién nacidos de madres expuestas a estas perturbaciones presentan un aumento en la prevalencia de craneosinostosis (Shuey et al., 1992; Carmichael et al., 2008; Grewal et al., 2008; Browne et al., 2011; Berard et al., 2015, 2017; Durham et al., 2017, 2019; Figura 1B).

Como el crecimiento general del cráneo es importante durante el desarrollo craneofacial, dos órganos craneofaciales característicos que pueden verse afectados durante el desarrollo y que se estudian ampliamente son los dientes y las glándulas salivales. El desarrollo de los dientes y las glándulas salivales requiere una comunicación estrecha entre el epitelio oral y el mesénquima circundante derivado del NCC.

Los dientes se desarrollan a través de diferentes etapas, incluyendo la etapa de iniciación, etapa de brote, etapa de copa, etapa de campana y formación de la raíz posterior (Ruch et al., 1995; Thesleff y Sharpe, 1997; Thesleff, 2003). Durante cada etapa, los defectos en la secuencia correcta de eventos que formarán los dientes producen malformaciones como agenesia, hipodoncia o anomalías en la forma de los dientes, que pueden presentarse solas o como parte de un síndrome mayor. Al igual que otros defectos craneofaciales, los defectos dentales están relacionados con mutaciones genéticas bien caracterizadas (*Msx1*, *Pax9*, *Axin2*, *Eda*, *Wnt10A*, *Foxc1* y *Pitx2*, entre otras) y/o factores ambientales como la ingestión de sustancias químicas (fluoruros, tetraciclinas, dioxinas y talidomida), desnutrición, deficiencia de vitamina D, bilirrubinemia, trastornos de la tiroides y paratiroides, diabetes materna, infecciones graves y trastornos metabólicos (Brook, 2009; Klein et al., 2013; Figura 1B). Al igual que ocurre con los dientes, el desarrollo de las glándulas salivales también pasa por diferentes etapas: placa, brote, pseudoglandular, canalicular y citodiferenciación (Affolter et al., 2003; Patel et al., 2006; Knosp et al., 2012; Hauser y Hoffman, 2015; Chatzeli et al., 2017; Emmerson et al., 2017). Causas congénitas genéticas y/o ambientales

Los defectos durante el desarrollo de las glándulas salivales generan glándulas aplásicas o ectópicas, asociadas principalmente a síndromes como el síndrome de Levy-Hollister, el espectro óculo-aurículo-vertebral (OAVS), el síndrome de Treacher-Collins y el síndrome de Down (Togni et al., 2019).

En resumen, el desarrollo craneofacial es un proceso sumamente sensible que ocurre en las primeras etapas de la gestación. Los defectos craneofaciales congénitos son multifactoriales y están asociados con diversos factores genéticos y ambientales, y con la interacción de ambos (Murray, 2002; Murray y Marazita, 2013; Nagy y Demke, 2014; Durham et al., 2017). Aunque la mayor parte de las investigaciones actuales se han centrado en los factores genéticos, también es necesario estudiar los factores ambientales.

COMPONENTES DE SEÑALIZACIÓN DE LA SEROTONINA ESTÁN PRESENTES EN EL CRÁNEOFACIAL TEJIDOS

La serotonina es una monoamina sintetizada intracelularmente a partir del L-triptófano, liberada y posteriormente degradada por la acción de la monoaminoxidasa (Kirk et al., 1997; Sahu et al., 2018). La señalización de la serotonina se transduce a eventos subcelulares por receptores de membrana específicos de diferentes clases. La mayoría de los receptores de serotonina pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que contienen una estructura predicha de siete dominios transmembrana, acoplada con *Gai*, *Gaq/11* o *Gas*, dada una plétora de vías bioquímicas que podrían verse influenciadas por la activación del receptor de serotonina (Peroutka, 1994; Sahu et al., 2018). Por el contrario, el receptor de serotonina-3 es un canal iónico controlado por ligando (Hoyer et al., 2002; Millan et al., 2008; Ori et al., 2013). Además, la serotonina puede actuar intracelularmente tras ser internalizada por SERT o transportada a través de la unión gap entre células vecinas. Entonces, puede actuar de dos maneras: uniéndose a proteínas como *Mad3* (proteína relacionada con el punto de control en la división celular) y el receptor de serotonina-2, o por serotonina de varias moléculas (adición covalente de serotonina a residuos de glutamina) [revisado en Berard et al. (2019)].

La serotonina controla un amplio espectro de procesos biológicos, incluyendo la motilidad y secreción gastrointestinal, la regulación cardiovascular, los procesos hemostáticos, los ritmos circadianos, el ciclo sueño-vigilia, la memoria y el aprendizaje, la percepción del dolor y el apetito y la conducta sexual [revisado en Berger et al. (2009)]. En el sistema nervioso, la serotonina tiene un papel bien conocido como neurotransmisor, cuyo desequilibrio se asocia con trastornos psiquiátricos humanos como la depresión, la ansiedad, los trastornos obsesivo-compulsivos, el autismo y la esquizofrenia. La serotonina cerebral es producida principalmente por neuronas de los núcleos del rafe y de la glándula pineal, en esta última, como precursora de la melatonina. Además del cerebro, la serotonina es producida por casi todas las células, siendo enriquecida en las células enterocromafines y mientéricas del intestino, representando alrededor del 95% de la secreción total de serotonina (Tsapakis et al., 2012; Sahu et al., 2018).

Paralelamente a estas funciones en el metabolismo, la serotonina ha estado implicada en varios procesos tempranos del desarrollo antes del inicio de la neurogénesis, actuando como un morfógeno que regula la proliferación, migración y diferenciación celular. Algunos de los procesos regulados por la serotonina incluyen la asimetría izquierda-derecha.

(Levin et al., 2006), la formación y migración de células de la cresta neural (Moiseiwitsch y Lauder, 1995; Vichier-Guerre et al., 2017), y el desarrollo del corazón, los huesos y el cráneo-facial (Shuey et al., 1992, 1993; Yavarone et al., 1993; Moiseiwitsch y Lauder, 1996). En los mamíferos, la serotonina necesaria para el desarrollo temprano es producida por el embrión, ya en la etapa de dos células (Amireault y Dube, 2005; Dube y Amireault, 2007; Kaihola et al., 2016), y a partir de una fuente suministrada por la sangre materna (Cote et al., 2007) y las células placentarias del trofoblasto (Bonnin y Levitt, 2011; Kaihola et al., 2015). Se ha observado la captación de serotonina en el mesénquima craneal, el corazón, los tejidos del hígado y, lo que es más importante, en las células migratorias de la cresta neural (Lauder y Zimmerman, 1988; Narboux-Neme et al., 2008; Vichier-Guerre et al., 2017; Figura 2).

Curiosamente, en la región craneofacial, los receptores de serotonina se expresan en etapas tempranas y su activación o inactivación está relacionada con varios procesos de desarrollo. En explantos de células madre neurales y embriones de ratón, la adición de un antagonista del receptor de serotonina-1A inhibió la migración de células madre neurales craneales (Moiseiwitsch y Lauder, 1995). En cultivos de embriones de ratón completos, el bloqueo del receptor de serotonina-2 genera embriones malformados (Choi et al., 1997; Lauder et al., 2000; Bhasin et al., 2004), y en *Xenopus laevis*, altera el desarrollo del corazón, la cara y los ojos (Reisoli et al., 2010). En cultivos de explantos y mesénquimas mandibulares de embriones de ratón, los antagonistas de los receptores de serotonina-2 y -3 bloquean los efectos de la serotonina en la expresión de proteínas mandibulares (Moiseiwitsch y Lauder, 1997; Figura 3).

Al mismo tiempo, SERT se expresa en diferentes regiones del

mesénquima y cartilago craneofacial de ratón y rata desde E14 hasta al menos E18 (Moiseiwitsch y Lauder, 1997; Moiseiwitsch et al., 1998; Hansson et al., 1999; Lauder et al., 2000; Narboux-Neme et al., 2008; Figura 2). De manera similar, se identifican sitios de captación y degradación de serotonina en el germen dental de ratón (Lauder y Zimmerman, 1988; Shuey et al., 1992), y los receptores de serotonina se expresan en el epitelio del germen dental desde la etapa de brote (Moiseiwitsch et al., 1998; Lauder et al., 2000). También se ha detectado la síntesis y captación de serotonina en los estantes del paladar durante su formación (Wee et al., 1981; Zimmerman et al., 1981; Hirata et al., 2018; Figura 2).

La expresión temprana de los componentes de la vía de la serotonina y los defectos del desarrollo que producen su regulación negativa o positiva, incluido el uso de ISRS, indican firmemente un papel de la serotonina en el desarrollo de las estructuras craneofaciales. Esto hace que sea relevante comprender qué células están afectadas y cuál es el mecanismo subyacente implicado.

LA SEROTONINA TIENE UN PAPEL SOBRE CÉLULAS MADRE/PROGENITORAS QUE INFLUENCIA CRANEOFACIALES DESARROLLO

Diferentes estudios han demostrado que la serotonina funciona como una señal reguladora del crecimiento dosis-dependiente para las células progenitoras craneofaciales. En explantos de ratones de cresta neural (E9) y células disociadas

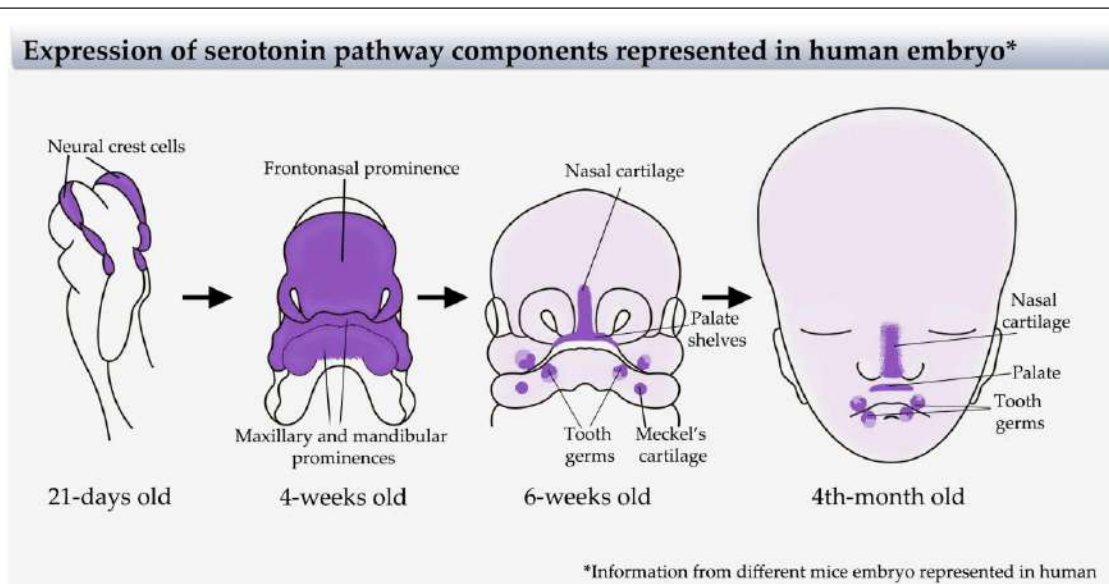


FIGURA 2 | Expresión de los componentes de la vía de la serotonina en la región craneofacial representada en el embrión humano. Sitios de expresión de los componentes de señalización de la serotonina [receptores y transportador de serotonina (SERT)] extrapolados del modelo animal de embriones de ratones (Moiseiwitsch y Lauder, 1995, 1996; Moiseiwitsch et al., 1998; Lauder et al., 2000) a un embrión humano. De izquierda a derecha: Un embrión humano de 21 días (que representa la información del embrión de ratones E9.5) que muestra expresión en células de la cresta neural. Un embrión humano de 4 semanas (que representa la información del embrión de ratones E11.5) que muestra expresión en el primer arco faríngeo y la prominencia frontonasal. Embrión humano de 6 semanas (que representa la información del embrión de ratones E13.5) que muestra expresión específica en el germen dentario, paladar, cartilago del primer arco y cartilago nasal, y un amplio espectro de color claro que representa la expresión en el esqueleto craneofacial en desarrollo. Embrión humano de 4 meses (que representa la información del embrión de ratones E16.5) que muestra expresión en el germen dentario, paladar, cartilago nasal y amplia expresión de luz en el esqueleto craneofacial. Modificado de Adameyko y Fried (2016).

En las células mandibulares (E12), los niveles bajos de serotonina estimulan la migración de las células madre mesenquimales (CMN), mediada por el receptor de serotonina-1A. Por el contrario, en dosis altas, la serotonina inhibe la migración de células madre mesenquimales (CMN) mandibulares menos móviles.

(Moiseiwitsch y Lauder, 1995). De manera similar, el tratamiento con paroxetina (ISRS) en células NCC diferenciadas a partir de células madre embrionarias humanas desencadena un aumento de la proliferación, migración y expresión de AP2- α , un gen importante involucrado en el proceso de fusión de la placa ósea en el cráneo. Por el contrario, la sertralina disminuye la proliferación de células NCC y aumenta la expresión de AP2- α , lo que demuestra que los ISRS alteran el comportamiento normal de las células NCC (Vichier-Guerre et al., 2017; Figura 3 y Tabla 1).

En embriones de ratones enteros y explantos de masa frontonasal cultivados, la activación de los receptores de serotonina-2B promueve la proliferación celular en la masa frontonasal (Bhasin et al., 2004) y en las células del mesénquima mandibular expuestas a la serotonina (Buznikov et al., 2001). En células preosteoblásticas de calota de ratón cultivadas (MC3T3-E1), la exposición a citalopram produce un aumento de los marcadores de diferenciación osteoblástica (Cray et al., 2014).

De manera similar, la tasa de proliferación aumenta en respuesta a la serotonina y a concentraciones bajas de fluoxetina en cultivos de osteoblastos inducidos de origen humano y, a la inversa, niveles altos de fluoxetina tienen un efecto inhibitorio sobre la proliferación (Gustafsson et al., 2006). En la línea celular de cartilago ATDC5, el tratamiento con ISRS aumenta la expresión de Sox9, un factor de transcripción que marca las células NCC y la diferenciación del cartilago (Miyamoto et al., 2017).

Curiosamente, los ratones expuestos al citalopram en el útero (E13-E20) presentan un crecimiento alterado de la calota y anomalías craneofaciales, incluidas suturas ectópicas, incisivos maxilares únicos, ausencia de raíz incisiva y hocico desviado (Cray et al., 2014). Otro estudio en ratones determinó que la exposición al citalopram en el útero aumenta el riesgo de craneosinostosis, debido a un agotamiento de las células madre Gli1+ y una homeostasis alterada de las células mesenquimales de la sutura en la calota (Durham et al., 2019; Figura 3 y Tabla 1).

Otros modelos animales, distintos de los ratones y los humanos, muestran respuestas similares al desequilibrio de serotonina. Las ranas expuestas a la fluoxetina presentan un retraso en el desarrollo condrocraneal (Calibuso-Salazar y Ten Eyck, 2015). En *Xenopus laevis*, la

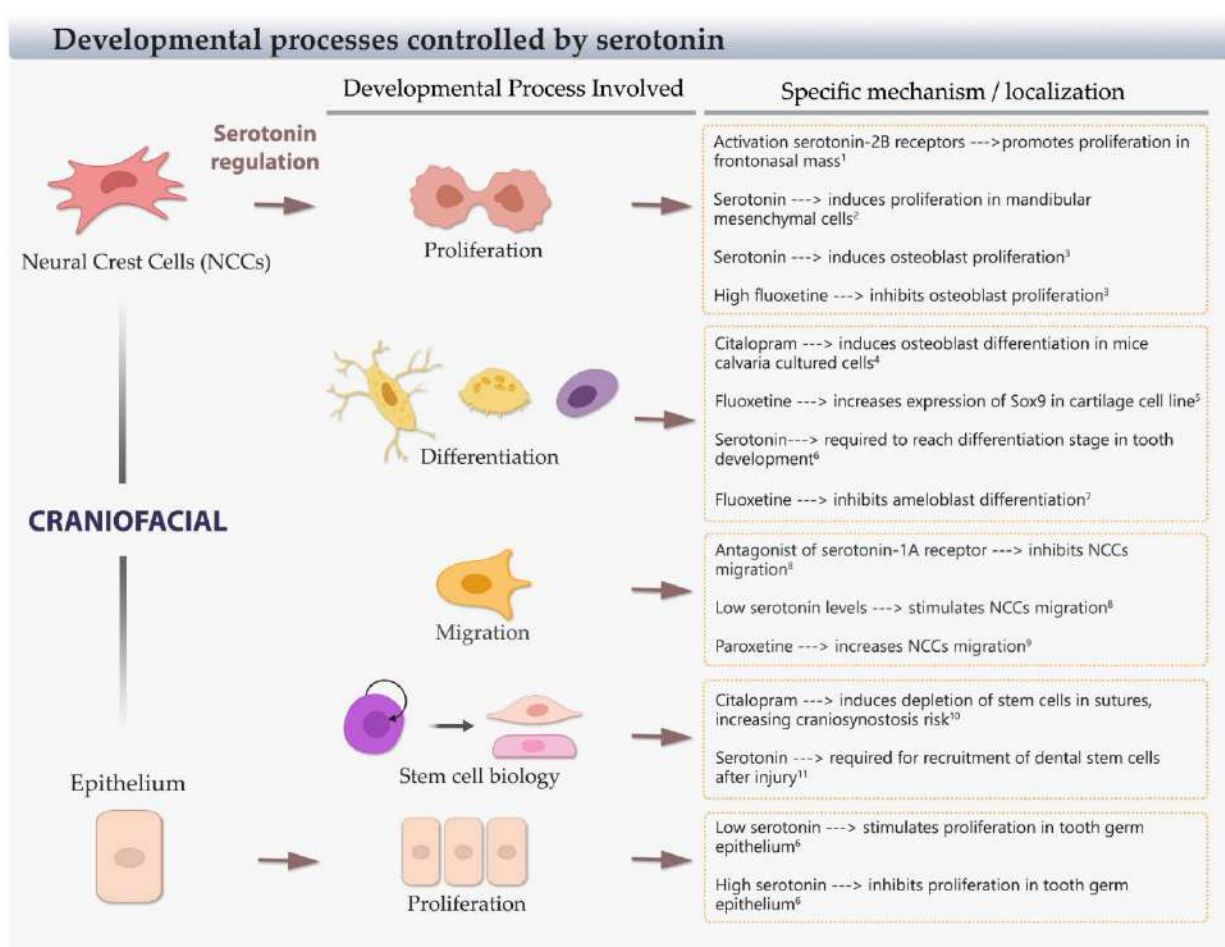


FIGURA 3 | Procesos de desarrollo celular regulados por serotonina. Esquema de las células de la cresta neural (CCN) craneofaciales y células epiteliales, y los principales procesos celulares controlados por serotonina: proliferación, diferenciación, migración y equilibrio de células madre. Se incluye la regulación específica, el efecto y el territorio/tipo de célula craneofacial involucrado. Referencias: 1Bhasin et al., 2004; 2Buznikov et al., 2001; 3Gustafsson et al., 2006; 4Cray et al., 2014; 5Miyamoto et al., 2017; y Lauder, 1996; 7Riksen et al., 2010; 8Moiseiwitsch y Lauder, 1995; 9Vichier-Guerre et al., 2017; 10Durham et al., 2019; 11Baudry y otros, 2015.

TABLA 1 | Resumen de los principales hallazgos de las investigaciones que relacionan la alteración de la vía de señalización de la serotonina y los efectos relacionados con el desarrollo craneofacial.

Tejido Afectado	Tipo de alteración de la señalización de la serotonina	Efecto sobre órgano/tejido/célula	Involucrado/ afectado factores	Modelo de estudio	Métodos principales	Referencias
Hueso (cráneo) y diente	Exposición a los ISRS	Cráneo más pequeño, hocico más corto y estrecho, sutura ectópica del cráneo, fusión del incisivo maxilar y ausencia de raíz.	FGF	Ratón recién nacido	Exposición in utero (E13 a E20) a ISRS. Análisis a P15. Dosis de citalopram: 500 µg/día en agua de bebida.	Cray y otros, 2014
Hueso (cráneo)	Exposición a los ISRS	Aumento del riesgo de craneosinostosis por agotamiento de células madre Gli1+ de la calota	Gli1+ tallo del cráneo células	Ratón recién nacido	Exposición in utero (E13 a E20) a ISRS. Análisis a las 15 h. Dosis de citalopram: 500 µg/día en agua potable.	Durham et al., 2019
Hueso (Opérculo)	Exposición a los ISRS	Disminución de la mineralización ósea y expresión de marcadores específicos de osteoblastos durante embriogénesis. Expresión reducida de Marcadores de actividad de osteoblastos en cultivo celular	runx2	Pez cebra embrión/hMSC	Exposición a ISRS a 36 hpf - 130 hpf/hMSC 7d cultura. Dosis: Citalopram 15 µM; Sertralina 30 µM.	Fraher et al., 2016
Hueso (línea celular)	ISRS exposición/serotonina suma	La serotonina y dosis bajas de ISRS promueven proliferación de osteoblastos. A dosis altas de ISRS Se inhibe la proliferación	Serotonina-2 receptor	MC3T3-E1 (murino) preosteoblastos)	Dosis de fluoxetina: 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM Adición de serotonina: 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, 50 µM	Gustafsson et al., 2006
-	Exposición a los ISRS	Cambios en la migración y expresión ósea. Factores asociados a la fusión de placas	AP2-a	NCC derivadas de ESC	Dosis de paroxetina y sertralina: 30 nM, 300 nM, 3 µM	Vihier-Guerre et al., 2017
Cartilago (célula línea y rodillas)	Exposición a los ISRS	Aumento de Sox9 y disminución de Axin2 y Expresión de Mmp13. Efecto procondrogénico sobre el modelo de osteoartritis (OA)	Medias Rojas 2	ATDC5/Osteoartrítico-inducido ratas	Fenotipo OA inducido mediante cirugía desestabilización del menisco. Dosis de fluoxetina en el modelo OA: 50 µM, 100 µM, Inyecciones de 200 µM Dosis de fluoxetina en cultivo celular: 1 µM, 5 µM, 10 µM	Miyamoto et al., 2017
Hipocampo	Exposición a los ISRS	Aumento de la proliferación en el hipocampo progenitores con autorrenovación reducida y división	Medias 2	Ratón Btg1 KO (adulto)	Fluoxetina (10 µM) inyectada intraperitoneal administrado durante 21 días, desde hace 56 días o 15 meses de edad.	Micheli et al., 2018
-	serotonina-2B ganancia del receptor y pérdida de función	La pérdida de función conduce a la pérdida de la articulación de la mandíbula. y primer arco braquial alterado. Ganancia de función. produce un desarrollo craneofacial anormal	serotonina-2B receptor	Xenopus laevis embrión	Pérdida de función del receptor de serotonina-2B morfolino. Ganancia de función mediante el uso de técnicas in vitro. ARNm del receptor de serotonina-2B sintetizado. Ambos microinyectados en embriones en etapa de 2 a 4 células.	Reisoli et al., 2010; Ori et al., 2013
Mandibular epitelio	Exposición a los ISRS	Defectos craneofaciales: deficiencia maxilar, Ausencia de invaginación del cristalino y apertura craneal. pliegues neurales	-	Embrión de ratón	Los embriones E9 se cultivaron durante 48 horas en presencia de ISRS. Dosis: Fluoxetina 1 µM, 10 µM; Sertralina 5 µM, 10 µM, 20 µM.	Shuey et al., 1992
Germen dental	ISRS exposición/serotonina suma	La adición de serotonina promovió la transición entre Etapas del desarrollo.	-	Embrión de ratón	Se cultivaron explantos de mandíbula de embriones E13. hasta 2 u 8 días. Dosis de fluoxetina: 10 µM Adición de serotonina: 10 nM, 1 µM, 100 µM	Moiseiwitsch y Lauder, 1996
Craneofacial mesénquima y epitelios	serotonina-2B receptor antagonistas	Malformaciones craneofaciales como hipoplasia Prosencéfalo/proceso frontonasal, hipoplásico maxilar/mandíbula, falta de invaginación del cristalino y defectos del tubo neural	serotonina-2B receptor	Embrión de ratón	Los embriones E9 se cultivaron durante 48 h en presencia de antagonistas. Antagonistas del receptor: Mianserina (1 µM, 10 µM), Ritanserina (0,1 µM, 1 µM), ketanserina (1 µM, (10 µM)	Lauder et al., 2000
Craneofacial hueso y cartilago	Exposición a los ISRS	Retraso en el desarrollo de los huesos frontoparietales, mandíbula, cartilago nasal y escamoso huesos.	-	Eleuterodáctilo cocinar embrión	Los embriones se cultivaron desde TS1 hasta TS15. (Estadificación de Townsend y Stewart). Fluoxetina Dosis: 100 µM, 250 µM, 500 µM, 1 mM	Calibuso-Salazar y Diez Eyck, 2015

(Continuado)

CUADRO						
Tejido Afectado	Intervención	Objetivo/ Efecto	Involucrado/ afectado factores	Método estudio	Principales hallazgos	Referencias
Mandíbula	Serotonina-1A/ antagonistas		Serotonina-2A/2C/ receptores	Definición	Definición de la serotonina-1A y su papel en la migración de las células NCC.	Moiseiwitsch 1998
Epitelio	Serotonina-2B/ antagonistas		Serotonina-2B/ receptores	Humanos	Definición de la serotonina-2B y su papel en la migración de las células NCC.	Baudry 1999
Ameloblasto- maduración	ISRS efectos adversos/ defectos		-	LS8	Definición de la serotonina-2B y su papel en la migración de las células NCC.	Baudry 1999
Epitelio/ mandibular	Serotonina-1A antagonista		Serotonina serotonina-1 receptor		Definición de la serotonina-1A y su papel en la migración de las células NCC.	Moiseiwitsch

El receptor de serotonina-2B es el regulador de las células NCC postmigratorias. Sin alterar los primeros pasos de la migración. La sobreexpresión de este receptor induce elementos esqueléticos viscerales ectópicos y altera la configuración de los arcos branquiales. Además, la pérdida de función de los receptores de serotonina-1A y serotonina-2B altera la formación de las articulaciones de la mandíbula y del arco mandibular esquelético. Los experimentos revelan que esta señalización del receptor es necesaria para la formación de las articulaciones de la mandíbula y del arco mandibular esquelético. elementos (Reisoli et al., 2010). Incubación con ISRS (citalopram y fluoxetina) durante el desarrollo del pez cebra disminuye la masa ósea. La mineralización y la expresión de osteoblastos maduros específicos marcadores durante la embriogénesis (Fraher et al., 2016) (Figura 3, Tabla 1).

Las células formadoras de la mandíbula y el desarrollo de los gérmenes dentales también son sensibles a las fluctuaciones en los niveles de serotonina. La serotonina ejerce sus efectos a través de la modificación de la expresión de factores de crecimiento, como el IGF-1, que está regulado positivamente por niveles bajos a medios de dosis de serotonina y activación de los receptores de serotonina-1A y serotonina-4 en cultivos de células mandibulares de micromasa (Lambert y Lauder, 1999). Además, en la micromasa mandibular, cultivos y explantos mandibulares, serotonina y activación de receptores de serotonina específicos pueden modular el sistema extracelular matriz, aumentando la expresión de agregación e inhibiendo la producción de tenascina, dos moléculas relevantes en el tratamiento craneofacial. desarrollo (Moiseiwitsch y Lauder, 1997; Moiseiwitsch et al., 1998). En explantos mandibulares de ratón, se ha descrito que la serotonina facilita las transiciones morfológicas en el desarrollo de etapas tempranas del germen dental mediante la regulación de la proliferación. tasas: mientras que las bajas concentraciones de serotonina estimulan la proliferación celular, altas concentraciones inhiben la proliferación en diferentes áreas, dando forma al epitelio y mesénquima dental. Por lo tanto, en cultivos de órganos sin serotonina, se desarrolla el germen dental. Sólo hasta la etapa de brote. Cuando se complementa el medio con serotonina, los explantos cultivados alcanzan una etapa de campana tardía. de manera dosis dependiente (Moiseiwitsch y Lauder, 1996). Según esto, la fluoxetina afecta la interacción entre epitelio y mesénquima que detienen el desarrollo dentario en el desarrollo de etapas tempranas (Moiseiwitsch et al., 1998). Más tarde, durante la etapa inicial de días postnatales, los ISRS reducen la transcripción de las proteínas del esmalte y secreción de factores vasculares en el órgano del esmalte del ratón y células cultivadas similares a ameloblastos que indican posibles efectos adversos de fluoxetina sobre la amelogénesis (Riksen et al., 2010). En ratas adultas, la serotonina derivada de plaquetas se ha relacionado con el reclutamiento de células madre dentales después de una lesión: cuando las plaquetas provienen de ratas con deficiencia de almacenamiento de serotonina, la reparación de la dentina se ve afectada. (Baudry et al., 2015). Toda la investigación presentada sugiere que el equilibrio de la señalización de serotonina es importante para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central. desarrollo de la mandíbula y los dientes, afectando potencialmente la diferenciación de su progenie están implicadas (Figura 3 y Tabla 1).

En el caso de las glándulas salivales, tienen un denominador común: progenitor con gérmenes dentales generados a partir del mismo epitelio derivado del ectodérmico y mesénquima NCC (Jiménez-Rojo et al., 2012; Chatzeli et al., 2017; Emmerson et al., 2017) y, por lo tanto, es propenso a verse afectado por un desequilibrio de serotonina. De hecho, el tratamiento con fluoxetina modifica la tasa de flujo salival, masa y volumen celular, lo que indica su papel en la saliva adulta. función de la glándula en ratas y humanos (Hunter y Wilson, 1995;

Turner et al., 1996; da Silva et al., 2009; Henz et al., 2009; Paszynska et al., 2013). Sin embargo, no existen estudios que demuestren el papel de los ISRS en la formación de las glándulas salivales.

La formación del paladar también se ha asociado con la señalización de serotonina.

Curiosamente, un trabajo reciente indica que los ratones expuestos in utero a sertralina generan significativamente más paladar hendido que el grupo de control (Cabrera et al., 2020). Así, se propone que la serotonina y los antagonistas de los receptores de serotonina alteran la rotación de las plataformas del paladar en cultivos de embriones de ratón (Wee et al., 1979, 1981; Zimmerman et al., 1981). De manera similar, el labio leporino con o sin paladar tiene un riesgo creciente en madres que usan ISRS (Louik et al., 2007; Colvin et al., 2011; Malm et al., 2011).

De manera similar a los tejidos craneofaciales, la serotonina también controla la proliferación en el sistema nervioso. La serotonina induce la proliferación de células neuroprogenitoras hipotalámicas fetales in vitro, lo que se demuestra por el aumento de neuroesferas y células madre Sox2+ indiferenciadas, con una disminución de las neuronas NeuN+ maduras (Sousa-Ferreira et al., 2014). Es importante destacar que, en el giro dentado adulto de ratones knock-out de Btg1, caracterizado por una capacidad de autorrenovación y proliferación reducida, la fluoxetina puede reactivar la proliferación de células madre neurales de una manera similar a como lo hace la sobreexpresión de Sox2 en estos animales (Micheli et al., 2018) (Tabla 1). Curiosamente, el germen dentario, las glándulas salivales y el paladar tienen células madre/progenitoras que son positivas para los factores de transcripción Sox2 y Sox9, que se ven afectados por los ISRS en el contexto condrogénico y neuronal, lo que sugiere que estas células también podrían verse afectadas en estos órganos (Gaete et al., 2015; Kawasaki et al., 2015; Chatzeli et al., 2017; Emmerson et al., 2017).

En conclusión, los niveles de serotonina están asociados con la regulación de la proliferación, diferenciación y migración de los tejidos craneofaciales y de las células madre/progenitoras, incluyendo las que forman el hueso, el cartilago, el germen dental, la glándula salival y el paladar (Figura 3). Todos estos procesos son críticos para la formación de la región craneofacial y pueden alterar las condiciones celulares con un desenlace en defectos craneofaciales (Figura 1). Considerando esto, la depresión y los antidepresivos tienen el potencial de causar defectos craneofaciales basados en la interferencia en el extenso proceso celular y de desarrollo del embrión (Figura 3).

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN DE FOX COMO POTENCIAL DE CONEXIÓN ENTRE DESREGULACIÓN DE LA SEROTONINA Y CÉLULA MADRE CRANEAL ALTERADA BIOLOGÍA

Un objetivo interesante es comprender cómo los niveles de serotonina se traducen en la expresión de factores de transcripción que conducen a cambios en la proliferación, migración y diferenciación de las células craneofaciales. Recientemente, la familia de factores de transcripción Forkhead, caracterizada por su dominio de unión al ADN llamado Forkhead box (Fox), se ha asociado con el desarrollo craneofacial.

Se observó una expresión modular de subclases distintas de proteínas Fox (Foxc/d/f) en el tejido facial del pez cebra, vinculada

con importantes vías de señalización craneofacial como Fgf, Bmp y Hh, entre otras. Además, utilizando TALENs (nucleasa efectora similar al activador de la transcripción) y tecnologías CRISPR/Cas9 para generar embriones de pez cebra mutantes para genes Fox específicos, se detectaron diferentes defectos en el cartilago facial y los dientes según los genes mutados específicos, lo que demuestra que las proteínas Fox son necesarias para el desarrollo craneofacial (Xu et al., 2018). La función de Foxc1 es necesaria para el acceso a potenciadores específicos de los condrocitos en la cara del pez cebra; dentro de este subconjunto de elementos del cartilago, aproximadamente un tercio de ellos tienen elementos de respuesta a Fox y Sox, lo que sugiere que Foxc1 podría promover la unión de Sox9 a esos potenciadores al aumentar la accesibilidad de la cromatina (Xu et al., 2021). Foxc2 podría cooperar con Foxc1 en el desarrollo de la base craneal, ya que ambos se coexpresan en esta área durante el desarrollo craneofacial del ratón. El silenciamiento de Foxc2 a través del sistema Cre-recombinante mostró una falta de osificación en el presfenoides, mientras que el silenciamiento de Foxc1 exhibió una falta de osificación del presfenoides, un alisfenoides deformado y una pérdida severa en la parte anterior del basilesfenoides (Takenoshita et al., 2021). Estos estudios presentan a las proteínas Fox como actores importantes a considerar durante el desarrollo craneofacial.

Entre las proteínas Fox, la subfamilia FoxO transduce señales ambientales, afectando la expresión génica asociada con la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y metabolismo, entre otros procesos (Carlsson y Mahlapuu, 2002; Benayoun et al., 2011). En los últimos años, ha habido una creciente evidencia que vincula a las proteínas FoxO con la regulación de la formación ósea (Huang et al., 2020; Ma et al., 2020). Se ha demostrado que FoxO1 funciona como un regulador temprano de la diferenciación osteogénica en MSC. El silenciamiento de FoxO1 conduce a una reducción del 20% en el tamaño de los huesos mandibulares, premaxilas y nasales de embriones de ratones, además de una disminución del 40% en la osificación en el proceso palatino a través de la interacción directa con Runx2, un factor importante en la diferenciación ósea craneofacial (Teixeira et al., 2010). Se ha propuesto que Runx2 sea un mediador de la acción supresora de la serotonina derivada del intestino sobre la formación ósea, con una acción bimodal sobre el tejido.

En los niveles fisiológicos circulantes de serotonina, existe un equilibrio en la expresión de FoxO1 que promueve la proliferación de osteoblastos.

Por el contrario, a niveles elevados de serotonina, el equilibrio se altera aumentando su actividad transcripcional, lo que suprime los genes de progresión del ciclo celular (Kode et al., 2012; Figura 4). Utilizando *C. elegans*, se observó que un déficit de serotonina promueve la acumulación nuclear de Daf-16, un ortólogo de FoxO (Liang et al., 2006).

El tratamiento con d-fenfluramina aumentó la actividad serotoninérgica y aumentó la fosforilación inhibitoria de FoxO1 en varias regiones del cerebro de ratones (Polter et al., 2009), lo que agrega evidencia de la regulación de FoxO por serotonina en el cerebro de mamíferos. Por otro lado, la serotonina puede mejorar la supervivencia de las células madre/progenitoras hematopoyéticas a través de la inhibición de la vía de señalización AKT-FoxO1 durante el desarrollo embrionario (Lv et al., 2017).

FoxO1 actúa como regulador de pluripotencia en células madre embrionarias interactuando con Sox2 y Oct4, fuertes reguladores de pluripotencia, a través de la modulación de su expresión (Zhang et al., 2011; Ormsbee Golden et al., 2013). Se han reportado otras acciones reguladoras de FoxO1 en las células madre/progenitoras craneofaciales.

Hypothetical model: Serotonin-FoxO1 signalling pathway in craniofacial development

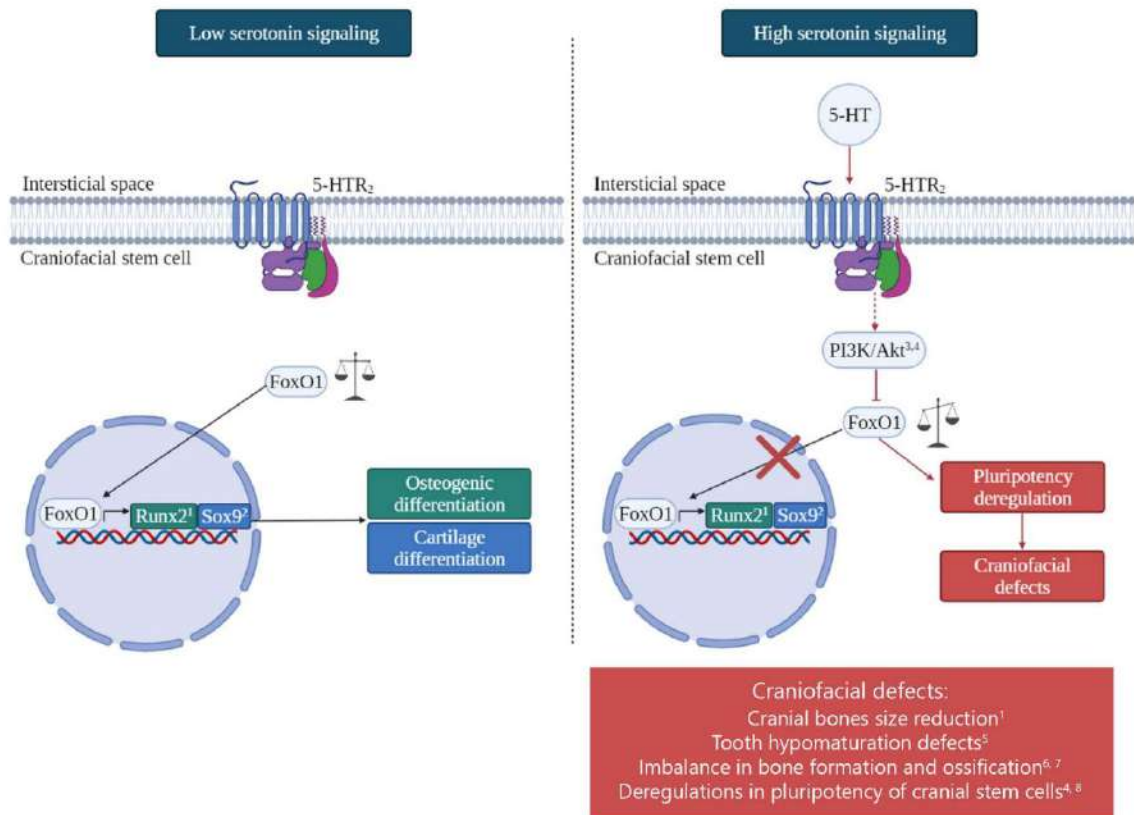


FIGURA 4 | Representación de la relación propuesta entre serotonina y defectos craneofaciales mediada por el factor de transcripción FoxO1. Nuestro modelo hipotético propone que bajo una baja señalización de serotonina, FoxO1 ingresa al núcleo generando la transcripción de genes de diferenciación osteogénica (Runx2) y de cartilago (Sox9) promoviendo la diferenciación de huesos y cartilagos. Por el contrario, bajo una alta señalización de serotonina, la activación del receptor de serotonina dos, a través de la vía de señalización PI3K/AKT, impide la entrada de FoxO1 al núcleo, generando un desequilibrio en los genes de pluripotencia relacionados con defectos craneofaciales. Se incluyen los defectos craneofaciales observados. Referencias: 1Teixeira et al., 2010; 2Kurakazu et al., 2019; 3Lv et al., 2017; 4Ormsbee Golden et al., 2013; 5Poche et al., 2012; 6Almeida et al., 2007; 7Iyer et al., 2013; 8Zhang et al., 2011.

marcador Sox9. Por lo tanto, la eliminación de FoxO1 conduce a una menor expresión de Sox9 en las células ATDC5 (Kurakazu et al., 2019). El mismo estudio demostró que tanto FoxO1 como Sox9 comienzan a aumentar su expresión al mismo tiempo durante la diferenciación condrogénica, lo que sugiere que ambos factores de transcripción interactúan para contribuir al proceso de diferenciación. Esta cooperación entre ambos factores de transcripción ha sido sugerida previamente por la identificación de motivos de unión de consenso de Fox altamente enriquecidos en potenciadores de genes de condrocitos unidos a Sox9 (Ohba et al., 2015; Figura 4).

Además, los genes FoxO tienen la capacidad de antagonizar la señalización Wnt/ β -catenina a través de su asociación con β -catenina que bloquea su interacción con los factores de transcripción TCF/LEF, atenuando la formación ósea en precursores de osteoblastos bipotenciales. Este efecto se ha propuesto como un mecanismo molecular para la posible pérdida de ligamento periodontal, hueso y diente derivada de la enfermedad periodontal (Almeida et al., 2007; Galli et al., 2011; Iyer et al., 2013). Por lo tanto, el desarrollo dentario también podría verse afectado por la FoxO derivada de la serotonina.

Desregulación. Los experimentos que utilizaron la eliminación específica de FoxO1 en ameloblastos mostraron ratones con defectos de hipomaturación del esmalte, lo que resultó en un desgaste más rápido de los dientes durante la vida de los ratones (Poche et al., 2012).

Además, se ha revisado que los genes FoxO están involucrados en la regulación de la manifestación conductual de la depresión. Estas proteínas no solo se expresan en áreas cerebrales que responden a estímulos emocionales, sino que también están relacionadas con la regulación del ritmo circadiano, cuyas alteraciones se asocian con la depresión mayor (Wang et al., 2015). En un estudio reciente, los niveles de ARNm y proteína FoxO1 se redujeron en la corteza prefrontal de ratones posparto depresivos inducidos a través de tratamientos de estrés impredecible crónico (Liu et al., 2020). Los ratones con knock-out cerebral para FoxO1 muestran un aumento de las conductas depresivas y una reducción de la ansiedad (Polter et al., 2009).

En conjunto, estos estudios sugieren que FoxO1 podría ser parte del mecanismo involucrado en los defectos craneofaciales debido a los niveles alterados de serotonina presentes en madres deprimidas. Aquí, proponemos un modelo en el que FoxO1 actúa como un integrador de

la señalización de serotonina con las células madre/progenitoras específicas involucradas en el desarrollo craneofacial (ver Figura 4).

EL USO DE SEROTONINA RELACIONADA LOS ANTIDEPRESIVOS AUMENTAN LA RIESGO DE CRANEOPATÍA DEFECTOS DEL DESARROLLO EN LOS SERES HUMANOS

Aunque existe una base biológica suficiente para establecer una asociación entre la disregulación de la serotonina y el uso de ISRS durante el embarazo como factores ambientales que afectan al desarrollo craneofacial normal, sigue siendo un tema controvertido en el ámbito clínico. Existen diversos recursos de conocimiento para investigar alteraciones en los patrones de desarrollo craneofacial, como estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), dismorfología, estudios de familias gemelares y estudios en animales y poblaciones. Los dos últimos enfoques son los más adecuados para dilucidar la asociación entre depresión/ISRS y defectos craneofaciales.

Se han publicado investigaciones de cohorte prospectivas con el objetivo de aclarar la asociación entre el uso de antidepresivos durante el embarazo y las malformaciones congénitas importantes.

Berard et al. (2017) determinaron la asociación entre la exposición a antidepresivos durante el primer trimestre y el riesgo de malformaciones congénitas importantes en una cohorte de mujeres deprimidas/ansiosas. Estos datos se obtuvieron de la cohorte de embarazos de Quebec, que incluye todos los embarazos diagnosticados con depresión o ansiedad, o expuestos a antidepresivos en los 12 meses anteriores al embarazo que terminaron con un niño nacido vivo. Al observar los tipos específicos de antidepresivos utilizados durante el primer trimestre, solo el ISRS citalopram aumentó el riesgo de malformaciones congénitas importantes [odds ratio (OR) ajustado]

1,36, IC del 95%: 1,08–1,73], aunque hubo una tendencia hacia un mayor riesgo para los antidepresivos utilizados con mayor frecuencia.

En cuanto al territorio craneofacial, el citalopram aumentó el riesgo de craneosinostosis (OR ajustado 3,95, IC del 95% 2,08-7,52), los antidepresivos tricíclicos (ATC) se asociaron con defectos en ojos, oídos, cara y cuello (OR ajustado 2,45, IC del 95% 1,05-5,72), lo que indica que los antidepresivos con efectos sobre la recaptación de serotonina durante la embriogénesis aumentaron el riesgo de algunas malformaciones craneofaciales en una cohorte de mujeres embarazadas con depresión (Berard et al., 2017). Utilizando el mismo estudio de cohorte de base poblacional en Quebec, los autores concluyeron que la sertralina aumenta el riesgo de craneosinostosis (OR 2,03, IC del 95% 1,09-3,75) cuando se compara con mujeres deprimidas que no utilizan terapia antidepresiva farmacológica. Además, los ISRS distintos de la sertralina se asociaron con un mayor riesgo de craneosinostosis (OR 2,43, IC del 95%, 1,44–4,11) (Berard et al., 2015). En otro estudio de cohorte de población del norte de Dinamarca, los tratamientos con ISRS se asociaron con un mayor riesgo de malformaciones (OR 1,3, IC del 95% 1,1–1,6) (Kornum et al., 2010). Estos resultados fueron confirmados por una revisión sistemática que analizó diferentes estudios de poblaciones de cohortes con malformaciones congénitas importantes. En general, el uso de ISRS se asoció con un mayor riesgo de anomalías congénitas importantes en general (OR 1,11, IC del 95% 1,03–1,19). Se observaron asociaciones significativas similares con el uso de citalopram materno.

exposición (OR 1,20, IC del 95 % 1,09–1,31), fluoxetina (OR 1,17, IC del 95 % 1,07–1,28) y paroxetina (OR 1,18, IC del 95 % 1,05–1,32)

(Gao et al., 2018).

En un estudio de casos y controles (defectos congénitos mayores frente a control) que utilizó un conjunto de datos ampliado del Estudio Nacional de Defectos Congénitos de la población de los Estados Unidos, se preguntó a las madres de los niños sobre el uso de antidepresivos durante el primer trimestre del embarazo. El consumo materno de ISRS se asoció con defectos craneofaciales: anencefalia (OR ajustado 2,4; IC del 95 % 1,1-5,1) y craneosinostosis (OR ajustado 2,5; IC del 95 % 1,5-4,0) (Alwan et al., 2007). Estos resultados fueron confirmados por la revisión sistemática, que determinó un aumento de la razón de probabilidades de defectos congénitos con paroxetina (OR de anencefalia 3,2; IC del 95 % 1,6-6,2) y fluoxetina (OR de craneosinostosis 1,9; IC del 95 % 1,1-3,0).

(Reefhuis et al., 2015).

La mayoría de los estudios clínicos tienen la dificultad de separar los efectos de la depresión subyacente y el uso de antidepresivos. Un estudio de casos de control que considera esta variable, comparando los defectos en la descendencia de mujeres con depresión no medicada, mujeres con depresión tratada y mujeres sin depresión, determinó que en comparación con las mujeres sin depresión, las anomalías congénitas mayores no se asociaron con la depresión no medicada (OR ajustado 1,07, IC del 95% 0,96-1,18), los ISRS (OR ajustado 1,01, IC del 95% 0,88-1,17) o los ATC (OR ajustado 1,09, IC del 95% 0,87-1,38) (Ban et al., 2014).

Un trabajo previo encontró un mayor riesgo de anomalías congénitas importantes en los bebés nacidos de mujeres que tomaron ISRS en el primer trimestre del embarazo (OR ajustado 1,33, IC del 95 % 1,16-1,53), mientras que la correlación no fue significativa para las mujeres que interrumpieron su consumo de ISRS (OR ajustado 1,27, IC del 95 % 0,91-1,78).

(Jimenez-Solem et al., 2013). Esta cuestión fue considerada por la revisión sistemática de Gao et al. (2018), en la que estudiaron una población de mujeres con diagnóstico psiquiátrico (depresión o ansiedad) como un grupo diferente de comparación. No se observó un aumento significativo del riesgo en este grupo en comparación con el grupo control (anomalías congénitas mayores, OR 1,04, IC 95% 0,95–1,13) (Gao et al., 2018). De estos estudios, podemos inferir que la depresión en sí no es un factor de riesgo para las anomalías congénitas.

Sin embargo, todavía se necesita más investigación para concluir esto.

A pesar de las limitaciones y los diferentes resultados entre los estudios citados, todos ellos comparten la conclusión de que el uso de ISRS durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un mayor riesgo de malformaciones congénitas y específicamente defectos craneofaciales, en los que se reporta un mayor riesgo de craneosinostosis y otros defectos con algunos ISRS. Todos los estudios aquí presentados enfatizan que se está diagnosticando un número cada vez mayor de mujeres con depresión durante el embarazo y que el uso de ISRS se ha incrementado en los últimos años, por lo que es importante revisar su uso en mujeres embarazadas o en edad reproductiva.

Por lo tanto, estos resultados deberían tener implicaciones directas en su manejo clínico.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El tratamiento de la depresión materna durante el embarazo con una combinación de psicoterapia y antidepresivos está ampliamente

Sin embargo, algunos estudios revelan efectos negativos: el uso de antidepresivos ISRS aumenta el riesgo de defectos craneofaciales congénitos en el recién nacido. Es importante destacar que la depresión materna impacta en la diada madre-feto/bebé, y esto debe considerarse durante la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. También es fundamental un enfoque interdisciplinario que considere aspectos biológicos, clínicos, psicológicos, sociales y familiares (Figura 5). Los nuevos tratamientos deben incluir la provisión de una red de apoyo y la identificación de factores de riesgo del estilo de vida que pueden contribuir a la depresión materna (dieta, actividad física, etc.), y sopesar la posibilidad de adherencia y prejuicios sobre el tratamiento seleccionado.

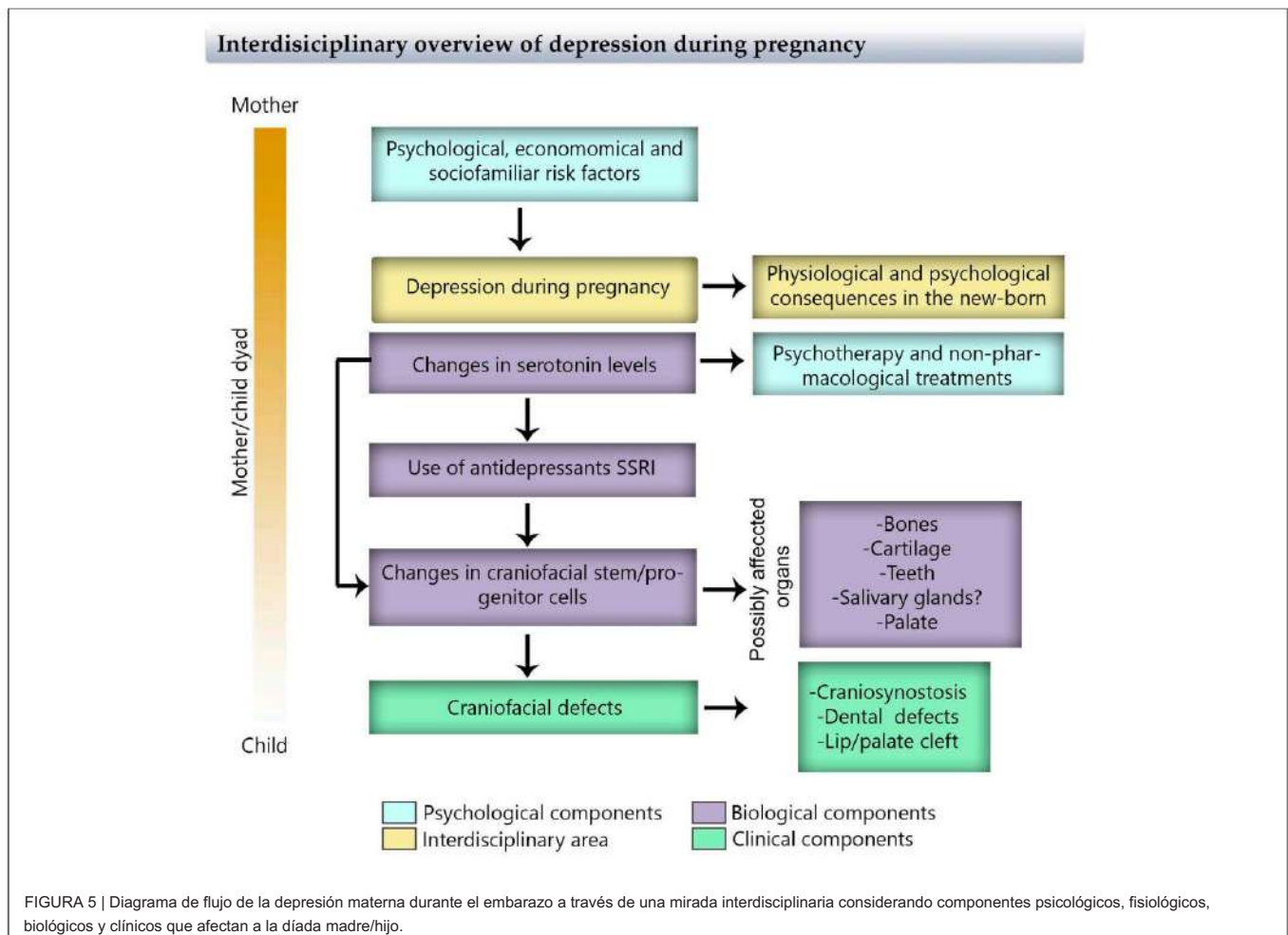
La aplicación de programas de intervención preventiva temprana que incrementen el bienestar y promuevan la salud mental de las madres y sus hijos, considerando que la historia previa y los hábitos de la madre son de gran relevancia. Para tomar la mejor decisión de tratamiento para cada diada, es necesario realizar más estudios longitudinales que consideren el tiempo y las comorbilidades de la depresión materna y el impacto en la descendencia. Estos métodos podrían incluir la implementación de modelos escalables de abordaje prenatal: prevención universal → tamizaje universal → prevención indicada para grupos de riesgo: temprana especializada de baja, media y alta intensidad.

intervención (basada en evidencias). Este modelo puede representarse como una pirámide para entender que los aspectos básicos deben abordarse de manera amplia, y luego ir escalando hacia grupos y terapias más específicos (Figura 6). Además, es importante promover la investigación de alta calidad en tratamientos innovadores para la depresión, por ejemplo, suplementos alimenticios (Sparling et al., 2017) o estimulación magnética transcraneal (Kim et al., 2019).

Por último, creemos importante construir, revisar y recomendar "protocolos de ayuda a la decisión" para analizar individualmente el balance riesgo-beneficio del tratamiento antidepresivo.

Hoy en día, esto es de particular importancia cuando el porcentaje de mujeres depresivas ha aumentado en los últimos años (Estudio de la Carga Global de Enfermedades, 2017).

Como describimos en esta revisión, la región craneofacial parece ser especialmente sensible a los cambios en la señalización de serotonina, donde el desequilibrio genera defectos en el desarrollo óseo, la maduración del cartílago, el germen dentario y la formación del paladar. Incluso los efectos de la depresión en sí parecen ser marginales en estudios epidemiológicos; el uso de ISRS que atraviesan la placenta (Rampono et al., 2009) podría afectar el desarrollo del feto, aumentando el riesgo de defectos craneofaciales. Curiosamente, en el momento en que la región craneofacial se está formando activamente, la mayoría de las mujeres no son conscientes de estar embarazadas, por lo que si están usando un ISRS, probablemente lo harán.



Scalable prenatal approach model for maternal depression

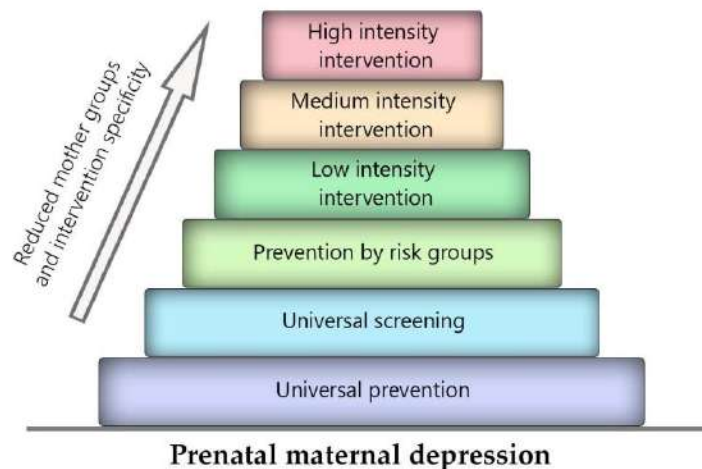


FIGURA 6 | Escala de los enfoques propuestos para las intervenciones en el caso de la depresión materna. Esta pirámide representa el tamaño de las intervenciones para la depresión materna, lo que indica que la base debe ser amplia y ampliarse para incluir grupos y terapias más específicos.

Por lo tanto, la decisión de prescribir antidepresivos durante el embarazo o en mujeres fértiles debe sopesarse frente a los riesgos de una depresión materna no tratada.

En nuestra revisión, encontramos investigaciones limitadas sobre los aspectos biológicos que vinculan la serotonina con los defectos craneofaciales, lo que indica una gran necesidad de investigar este tema. Esto adquirió especial relevancia a la luz de la prevalencia y los problemas clínicos que implica la desregulación de la serotonina durante el desarrollo. Es importante destacar que la mayoría de las publicaciones en el campo biológico son de hace décadas, por lo que no se aprovecha la ventaja de los métodos de vanguardia. Se pueden utilizar nuevos modelos experimentales para explicar los mecanismos subyacentes de los problemas clínicos relacionados con los defectos craneofaciales, incluida la etiología genética y/o ambiental. Modelos como el pez cebra y la larva de rana ofrecen una gran posibilidad de probar no solo contaminantes como el bisfenol, sino también medicamentos como los ISRS, al agregarlos directamente al medio de crecimiento líquido, lo que permite probar diferentes dosis y medicamentos (fluoxetina, citalopram y sertralina, etc.) (Calibuso-Salazar y Ten Eyck, 2015). El cultivo de órganos también ofrece ventajas similares para probar diversas dosis y medicamentos al agregarlos directamente al medio de cultivo (Sánchez et al., 2018). Estos experimentos pueden proporcionar información valiosa sobre la regulación de la serotonina de una manera rápida y sencilla, que luego puede complementarse con estudios in vivo utilizando, por ejemplo, modelos de ratones para la depresión (Krishnan y Nestler, 2011; Planchez et al., 2019) o utilizando ISRS durante el embarazo en modelos murinos.

Aquí mencionamos que el mecanismo por el cual la desregulación de la serotonina podría afectar el desarrollo craneofacial no está totalmente dilucidado, pero que esto incluye procesos de biología del desarrollo y la biología de las células madre/progenitoras. En consecuencia, las células NCC y MSC parecen ser las células más afectadas, especialmente dadas sus capacidades proliferativas y migratorias que

Impacto sobre los huesos faciales y craneales, el cartílago, el paladar y la formación de los dientes. Las similitudes entre la formación de los dientes y las glándulas salivales, y la influencia de la serotonina en el mesénquima derivado de la cresta neural, hacen evidente la necesidad de futuros estudios sobre cómo las desregulaciones de la serotonina podrían afectar el desarrollo de las glándulas salivales.

En esta revisión, proponemos que el factor de transcripción FoxO1 podría estar implicado en la conexión de la desregulación de los niveles de serotonina con los diferentes procesos afectados durante la formación craneofacial, alterando la biología de las células madre/progenitoras. FoxO1 tiene un papel en el desarrollo del tejido craneofacial (hueso, cartílago y diente) y funciona dentro de la regulación de las células madre (Xu et al., 2018, 2021; Takenoshita et al., 2021). Además, tiene la capacidad de responder a los cambios en las concentraciones de serotonina, estando involucrado en la manifestación de trastornos depresivos mayores (Polter et al., 2009; Wang et al., 2015). Todo esto en conjunto sugiere que FoxO1 funciona como un vínculo potencial entre el desarrollo craneofacial y la señalización serotoninérgica alterada por un contexto/ambiente específico. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar esta hipótesis y el mecanismo alterado por los cambios en los niveles de serotonina por depresión o el uso de ISRS.

En cuanto al campo de la investigación clínica, es necesario considerar algunas limitaciones, como las dificultades en el reclutamiento de pacientes, el abandono de pacientes, la potencia estadística insuficiente, los problemas con la clasificación de los defectos congénitos, la presencia de factores de confusión o la información deficiente sobre la exposición a la medicación. Además, es difícil determinar un efecto dosis-respuesta de los ISRS porque, en general, la información proviene de informes maternos que son imprecisos. Una dificultad similar ocurre con el tipo de antidepresivos porque a las madres generalmente se les pregunta por el nombre comercial del fármaco, lo que genera una sub o sobrerepresentación de algunos antidepresivos y un posible sesgo en la toma de decisiones.

Las respuestas. Otra limitación importante es la presencia de factores de confusión como el tabaquismo, el consumo de ácido fólico, alcohol u otros fármacos que suelen estar presentes en el estilo de vida de las madres con depresión. Aunque el diseño del estudio intentó considerar estas variables, no es completamente confiable dado que estas dependen de los reportes de las pacientes.

Los ensayos clínicos aleatorizados que comparen a un grupo de mujeres embarazadas deprimidas con y sin tratamiento farmacológico permitirían dilucidar aún más la relación entre los antidepresivos y las malformaciones congénitas. Actualmente, se está llevando a cabo en Estocolmo un ensayo aleatorizado controlado con placebo en madres deprimidas; se analizarán los resultados en el niño expuesto o no expuesto a ISRS en el útero (Heinonen et al., 2018). De esta manera, si bien las revisiones sistemáticas actuales (Uguz, 2020) de metaanálisis que examinan la relación entre el uso materno de ISRS durante el embarazo y las anomalías congénitas han sugerido una asociación positiva significativa entre el uso de ISRS y el riesgo de anomalías congénitas mayores, se requieren más estudios observacionales prospectivos a gran escala y metaanálisis sobre los efectos de los ISRS para llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo, dado que las estimaciones de riesgo de eventos adversos son similares en

Ensayos aleatorios y estudios observacionales, los hallazgos descritos en esta revisión tienen implicaciones para la práctica clínica (Golder et al., 2011).

En conclusión, la serotonina parece estar involucrada en muchos procesos de desarrollo y la desregulación de su señalización, y el uso de antidepresivos ISRS conduce a un mayor riesgo de defectos de desarrollo craneofacial. La depresión materna durante el embarazo necesita ser tratada con cuidado, disminuyendo el uso de farmacoterapia y destacando la psicoterapia y herramientas alternativas para el tratamiento, especialmente en la depresión menor y media. La serotonina puede afectar el papel equilibrado de las células madre y células madre, pero es necesario más investigación para determinar el mecanismo por el cual la serotonina podría influir en el desarrollo de los tejidos craneofaciales con especial atención a las células madre/progenitoras, con el objetivo de descubrir vías alternativas para prevenir los defectos de desarrollo craneofacial generados.

REFERENCIAS

- Abzhanov, A., Tzahor, E., Lassar, AB y Tabin, CJ (2003). Regulación desigual de la diferenciación celular en células de la cresta neural mesencefálica (craneal) y sacra (tronco) in vitro. *Development* 130, 4567–4579. doi: 10.1242/dev.00673
- Adameyko, I. y Fried, K. (2016). El sistema nervioso organiza e integra el desarrollo craneofacial: una revisión. *Front. Physiol.* 7:49. doi: 10.3389/fphys.2016.00049
- Affolter, M., Bellusci, S., Itoh, N., Shilo, B., Thiery, JP y Werb, Z. (2003). Tubo o no tubo: remodelación de tejidos epiteliales mediante morfogénesis ramificada. *Dev. Celda* 4, 11–18. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00410-0
- Almeida, M., Han, L., Martin-Millan, M., O'Brien, CA y Manolagas, SC (2007). El estrés oxidativo antagoniza la señalización de Wnt en los precursores de osteoblastos al desviar la beta-catenina de la transcripción mediada por el factor de células T a la mediada por la proteína forkhead box O. *J. Biol. Chem.* 282, 27298–27305. doi: 10.1074/jbc.M702811200
- Alwan, S., Reefhuis, J., Rasmussen, SA, Olney, RS, Friedman, JM y National Birth Defects Prevention Study (2007). Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el embarazo y el riesgo de defectos de nacimiento. *N. Engl. J. Med.* 356, 2684–2692. doi: 10.1056/NEJMoa066584
- Amireault, P. y Dube, F. (2005). Serotonina y su transporte sensible a los antidepresivos en complejos cúmulo-ocito y embriones tempranos de ratón. *Biol. Reprod.* 73, 358–365. doi: 10.1095/biolreprod.104.039313
- Ban, L., Gibson, JE, West, J., Fiaschi, L., Sokal, R., Smeeth, L., et al. (2014). Depresión materna, prescripción de antidepresivos y riesgo de anomalías congénitas en la descendencia: un estudio de cohorte de base poblacional. *BJOG* 121, 1471–1481. doi: 10.1111/1471-0528.12682
- Baudry, A., Alleaume-Butaux, A., Dimitrova-Nakov, S., Goldberg, M., Schneider, B., Launay, JM, et al. (2015). Funciones esenciales de la dopamina y la serotonina en la reparación dental: interacción funcional entre las células madre odontogénicas y las plaquetas. *Stem Cells* 33, 2586–2595. doi: 10.1002/stem.2037
- Benayoun, BA, Caburet, S. y Veitia, RA (2011). Factores de transcripción Forkhead: actores clave en la salud y la enfermedad. *Trends Genet.* 27, 224–232. doi: 10.1016/j.tig.2011.03.003
- Berard, A., Levin, M., Sadler, T. y Healy, D. (2019). Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo y malformaciones graves: la importancia de la serotonina para el desarrollo embrionario y el efecto de la inhibición de la serotonina en la aparición de malformaciones. *Bioelectricity* 1, 18–29. doi: 10.1089/bioe.2018.0003

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

NS, JJ-B y MG revisaron la literatura, escribieron las secciones de biología del desarrollo de la revisión y formularon las figuras y tablas. MO, AM, MM y PF revisaron la literatura y escribieron las secciones psicológicas de la revisión.

HG-O y FB revisaron la literatura y escribieron la sección clínica de la revisión. NS y MG editaron todas las secciones.

Los autores contribuyeron a la discusión del documento.

FONDOS

NS received funding from the Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) from the Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo de Chile (ANID)

Beca de postdoctorado n.º 3190798, en la que MG es Investigador Académico y JJ-B es Investigador Asociado. AM recibió financiamiento de la ANID, Programa de Becas Doctorado Nacional 2020 n.º 21200074. PF recibió financiamiento de la ANID, Programa de Becas Doctorado Nacional 2019 n.º 21190745. La publicación del artículo fue financiada parcialmente por el Instituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad (MIDAP), Chile, ICS13_005. NS, JJ-B, MO, HG-O, AM, MM, PF, FB y MG son investigadores en el Fondo de Investigación Interdisciplinaria II180016 de la Vicerrectoría de Investigación de la Pontificia Universidad Católica de Chile (VRI).

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos al Fondo de Investigación Interdisciplinaria II180016 de la Pontificia Universidad Católica de Chile por financiar el proyecto que reunió al grupo interdisciplinario que escribió esta revisión. También agradecemos a Esteban G. Contreras

por la revisión crítica del manuscrito. Agradecemos a Constanza Daza (conny.daza.c@gmail.com), por realizar las ilustraciones de las Figuras 1A y 2. Las Figuras 1B, 3 y 4 fueron creadas utilizando BioRender.com bajo licencia de cuenta académica.

Berard, A., Zhao, JP y Sheehy, O. (2015). Uso de sertralina durante el embarazo y riesgo de malformaciones importantes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212, e791–e795. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.034

Berard, A., Zhao, JP y Sheehy, O. (2017). Uso de antidepresivos durante el embarazo y riesgo de malformaciones congénitas importantes en una cohorte de mujeres embarazadas deprimidas: un análisis actualizado de la cohorte de embarazo de Quebec. *BMJ Open* 7:e013372. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013372

Berger, M., Gray, JA y Roth, BL (2009). La biología ampliada de la serotonina. *Annu. Rev. Med.* 60, 355–366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802

Bhasin, N., LaMantia, AS y Lauder, JM (2004). Regulación opuesta de la proliferación celular por el ácido retinoico y el receptor de serotonina2B en la masa frontonasal del ratón. *Anat. Embryol. (Berl.)* 208, 135–143. doi: 10.1007/s00429-004-0380-7

Bifulco, A., Kwon, J., Jacobs, C., Moran, PM, Bunn, A. y Beer, N. (2006). Estilo de apego en adultos como mediador entre el abandono/abuso infantil y la depresión y ansiedad en adultos. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 41, 796–805. doi: 10.1007/s00127-006-0101-z

Bolande, RP (1974). Las neurocristopatías: un concepto unificador de la enfermedad que surge en el desarrollo anómalo de la cresta neural. *Hum. Pathol.* 5, 409–429.

Bolande, RP (1997). Neurocristopatía: su crecimiento y desarrollo en 20 años. *Pediatra Patol. Laboratorio. Con.* 17, 1–25.

Bonnin, A., y Levitt, P. (2011). Fuentes fetales, maternas y placentarias de serotonina y nuevas implicaciones para la programación del desarrollo del cerebro. *Neurociencia* 197, 1–7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.005

Bowen, A., y Muhajarine, N. (2006). Prevalencia de depresión prenatal en mujeres inscritas en un programa de extensión en Canadá. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 35, 491–498. doi: 10.1111/j.1552-6909.2006.00064.x

Brook, AH (2009). Interacciones complejas de múltiples niveles entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales en la etiología de las anomalías del desarrollo dental. *Arch. Oral. Biol.* 54(Suppl. 1), S3–S17. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.09.005

Browne, ML, Hoyt, AT, Feldkamp, ML, Rasmussen, SA, Marshall, EG, Druschel, CM, et al. (2011). Consumo de cafeína materna y riesgo de determinados defectos congénitos en el Estudio Nacional de Prevención de Defectos Congénitos. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 91, 93–101. doi: 10.1002/bdra.20752

Buist, A. y Janson, H. (2001). Abuso sexual infantil, crianza y depresión posparto: un estudio de seguimiento de 3 años. *Child Abuse Negl.* 25, 909–921. doi: 10.1016/s0145-2134(01)00246-0

Buznikov, GA, Lambert, HW y Lauder, JM (2001). Serotonina y sustancias similares a la serotonina como reguladores de la embriogénesis y la morfogénesis tempranas. *Cell Tissue Res.* 305, 177–186. doi: 10.1007/s004410100408

Cabrera, RM, Linda Lin, Y., Law, E., Kim, J. y Włodarczyk, BJ (2020). Los efectos teratogénicos de la sertralina en ratones. *Birth Defects Res.* 112, 1014–1024. doi: 10.1002/bdr2.1660

Calibuso, Salazar, MJ, y Ten Eyck, GR (2015). Un nuevo modelo de cultivo de embriones completos para estudios farmacéuticos y de desarrollo. *J. Pharmacol. Toxicol. Métodos* 73, 21–26. doi: 10.1016/j.vascn.2015.02.003

Canfield, MA, Honein, MA, Yuskiv, N., Xing, J., Mai, CT, Collins, JS, et al. (2006). Estimaciones nacionales y variación específica por raza/etnia de defectos congénitos seleccionados en los Estados Unidos, 1999-2001. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 76, 747–756. doi: 10.1002/bdra.20294

Carlson, B. (2019). *Embriología humana y biología del desarrollo*, 6.ª ed. Países Bajos: Elsevier.

Carlsson, P. y Mahlapuu, M. (2002). Factores de transcripción Forkhead: actores clave en el desarrollo y el metabolismo. *Dev. Biol.* 250, 1–23. doi: 10.1006/dbio.2002.0780

Carmichael, SL, Ma, C., Rasmussen, SA, Honein, MA, Lammer, EJ, Shaw, GM, et al. (2008). Craneosinostosis y tabaquismo materno. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 82, 78–85. doi: 10.1002/bdra.20426

Charlton, RA, Jordan, S., Pierini, A., Garne, E., Neville, AJ, Hansen, AV, et al. (2015). Prescripción de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina antes, durante y después del embarazo: un estudio poblacional en seis regiones europeas. *BJOG* 122, 1010–1020. doi: 10.1111/1471-0528.13143

Chatzeli, L., Gaete, M. y Tucker, AS (2017). Fgf10 y Sox9 son esenciales para el establecimiento de células progenitoras distales durante el desarrollo de las glándulas salivales del ratón. *Development* 144, 2294–2305. doi: 10.1242/dev.146019

Choi, DS, Ward, SJ, Messaddeq, N., Launay, JM y Maroteaux, L. (1997). Funciones morfogenéticas de la serotonina mediadas por el receptor 5-HT2B en la cresta neural craneal del ratón y las células del miocardio. *Development* 124, 1745–1755.

Colvin, L., Slack-Smith, L., Stanley, FJ y Bower, C. (2011). Patrones de dosificación y resultados del embarazo en mujeres a las que se les administraron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 91, 142–152. doi: 10.1002/bdra.20773

Cote, F., Fligny, C., Bayard, E., Launay, JM, Gershon, MD, Mallet, J., et al. (2007). La serotonina materna es crucial para el desarrollo embrionario murino. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 329–334. doi: 10.1073/pnas.0606722104

Couly, G., Creuzet, S., Bennaceur, S., Vincent, C. y Le Douarin, NM (2002). Interacciones entre las células de la cresta neural cefálica Hox-negativas y el endodermo del intestino anterior en la configuración del esqueleto facial en la cabeza de los vertebrados. *Development* 129, 1061–1073.

Cray, JJ Jr., Weinberg, SM, Parsons, TE, Howie, RN, Elsantany, M. y Yu, JC (2014). La exposición a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina altera la expresión génica de los osteoblastos y el desarrollo craneofacial en ratones. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 100, 912–923. doi: 10.1002/bdra.23323

da Silva, S., de Azevedo, LR, de Lima, AA, Ignacio, SA, Machado, MA, Zaclikevis, MV, et al. (2009). Efectos de la fluoxetina, la venlafaxina y la pilocarpina en las glándulas parótidas de rata. *Medicina. Química.* 5, 483–490. doi: 10.2174/157340609789117868

Dadi, AF, Miller, ER, Woodman, R., Bisetegn, TA y Mwanri, L. (2020). Depresión prenatal y sus posibles mecanismos causales entre las madres embarazadas en la ciudad de Gondar: aplicación del modelo de ecuación estructural. *BMC Pregnancy Childbirth* 20:168. doi: 10.1186/s12884-020-02859-2

Dolk, H. (2005). EUROCAT: 25 años de vigilancia europea de anomalías congénitas. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 90, F355–F358. doi: 10.1136/adc.2004.062810

Dube, F. y Amireault, P. (2007). Señalización serotoninérgica local en folículos, ovocitos y embriones tempranos de mamíferos. *Life Sci.* 81, 1627–1637. doi: 10.1016/j.lfs.2007.09.034

Durham, E., Howie, RN, Larson, N., LaRue, A. y Cray, J. (2019). Las exposiciones farmacológicas pueden precipitar la craneosinostosis a través de la depleción dirigida de células madre. *Stem Cell Res.* 40:101528. doi: 10.1016/j.scr.2019.101528

Durham, EL, Howie, RN y Cray, JJ (2017). Interacciones entre genes y ambiente en la craneosinostosis: una breve revisión. *Orthod. Craniofac. Res.* 20(Suppl. 1), 8–11. doi: 10.1111/ocr.12153

Emmerson, E., May, AJ, Nathan, S., Cruz-Pacheco, N., Lizama, CO, Maliskova, L., et al. (2017). SOX2 regula el desarrollo de células acinares en la glándula salival. *Elife* 6:e26620. doi: 10.7554/eLife.26620

Emory, EK y Dieter, JN (2006). Depresión materna y efectos de los medicamentos psicotrópicos en el feto humano. *Ann. NY Acad. Sci.* 1094, 287–291. doi: 10.1196/annals.1376.036

Escribano-Aguir, V., González-Galarzo, M.C., Barona-Villar, C. y Artazcoz, L. (2008). Factores relacionados con la depresión durante el embarazo: ¿existen diferencias de género? *J. Epidemiol. Community Health* 62, 410–414. doi: 10.1136/jech.2007.063016

Fairbrother, N., Young, AH, Zhang, A., Janssen, P. y Antony, MM (2017). Prevalencia e incidencia de trastornos de ansiedad perinatal entre mujeres que atraviesan un embarazo médicamente complicado. *Arch. Womens Ment. Health* 20, 311–319. doi: 10.1007/s00737-016-0704-7

Faisal-Cury, A., y Rossi Menezes, P. (2007). Prevalencia de ansiedad y depresión durante el embarazo en una muestra de mujeres de un entorno privado. *Arch. Womens Ment. Health* 10, 25–32. doi: 10.1007/s00737-006-0164-6

Field, T. (2011). Efectos de la depresión prenatal en el desarrollo temprano: una revisión. *Desarrollo del comportamiento* 34, 1–14. doi: 10.1016/j.infbeh.2010.09.008

Field, T. (2017a). Efectos de la ansiedad prenatal: una revisión. *Infant Behav. Dev.* 49, 120–128. doi: 10.1016/j.infbeh.2017.08.008

Field, T. (2017b). Factores de riesgo de depresión prenatal, efectos del desarrollo e intervenciones: una revisión. *J. Pregnancy Child. Health* 4:301. doi: 10.4172/2376-127X.1000301

Fraher, D., Hodge, JM, Collier, FM, McMillan, JS, Kennedy, RL, Ellis, M., et al. (2016). La exposición a citalopram y sertralina compromete el desarrollo óseo embrionario. *Mol. Psychiatry* 21:722. doi: 10.1038/mp.2015.155

Gaete, M., Fons, JM, Popa, EM, Chatzeli, L. y Tucker, AS (2015). Topografía epitelial para la formación repetitiva de dientes. *Biol. Open* 4, 1625–1634. doi: 10.1242/bio.013672

Galli, C., Passeri, G. y Macaluso, GM (2011). FoxOs, Wnts y pérdida ósea inducida por estrés oxidativo: ¿nuevos actores en el campo de la periodontitis? *J. Periodontal Res.* 46, 397–406. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01354.x

Gao, SY, Wu, QJ, Sun, C., Zhang, TN, Shen, ZQ, Liu, CX, et al. (2018). Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo temprano y malformaciones congénitas: una revisión sistemática y un metanálisis de cohortes. *Estudios de más de 9 millones de nacimientos. BMC Med.* 16:205. doi: 10.1186/s12916-018-1193-5

Gershon, MD, y Tack, J. (2007). El sistema de señalización de la serotonina: desde la comprensión básica hasta el desarrollo de fármacos para trastornos funcionales gastrointestinales. *Gastroenterology* 132, 397–414. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.002

Estudio de la carga mundial de enfermedades (2017). Incidencia, prevalencia y años vividos con discapacidad a nivel mundial, regional y nacional para 354 enfermedades y lesiones en 195 países y territorios, 1990–2017: un análisis sistemático para el Estudio de la carga mundial de enfermedades 2017. *Glob. Health Metrics* 392, 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7

Golder, S., Loke, YK y Bland, M. (2011). Metaanálisis de datos de efectos adversos derivados de ensayos controlados aleatorizados en comparación con estudios observacionales: descripción general metodológica. *PLoS Med.* 8:e1001026. doi: 10.1371/journal.pmed.1001026

Goodman, SH y Tully, EC (2009). Recurrencia de la depresión durante el embarazo: correlaciones psicosociales y de funcionamiento personal. *Depress. Anxiety* 26, 557–567. doi: 10.1002/da.20421

Grace, SL, Evindar, A. y Stewart, DE (2003).

El efecto de la depresión posparto en el desarrollo cognitivo y el comportamiento infantil: una revisión y análisis crítico de la literatura. *Arch. Womens Ment. Health* 6, 263–274. doi: 10.1007/s00737-003-0024-6

Grenier, J., Teillet, MA, Grifone, R., Kelly, RG y Duprez, D. (2009). Relación entre las células de la cresta neural y el mesodermo craneal durante el desarrollo de los músculos de la cabeza. *PLoS One* 4:e4381. doi: 10.1371/journal.pone.0004381

Grewal, J., Carmichael, SL, Ma, C., Lammer, EJ y Shaw, GM (2008). Consumo de alcohol y tabaquismo periconcepcional materno y riesgo de determinadas anomalías congénitas. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 82, 519–526. doi: 10.1002/bdra.20461

Gustafsson, BI, Thommesen, L., Stunes, AK, Tommeras, K., Westbroek, I., Waldum, HL, et al. (2006). Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J. Cell Biochem.* 98, 139–151. doi: 10.1002/jcb.20734

Hansson, SR, Mezey, E. y Hoffman, BJ (1999). Serotonin transportador messenger RNA expression in neural crest-derived structures and sensorial pathways of the developing rat embryo. *Neuroscience* 89, 243–265. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00281-4

Hauser, BR, y Hoffman, MP (2015). Mecanismos reguladores que impulsan la organogénesis de las glándulas salivales. *Curr. Top. Dev. Biol.* 115, 111–130. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.029

Heinonen, E., Szymanska-von Schultz, B., Broth, V., Nasiell, J., Andersson, E., Bergmark, M., et al. (2018). MAGDALENA: protocolo de estudio de un ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre el desarrollo cognitivo a los 2 años de edad en niños expuestos a ISRS in utero. *BMJ Abierto* 8:e023281. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023281

Henz, SL, Cognato Gde, P., Vuaden, FC, Bogo, MR, Bonan, CD y Sarkis, JJ (2009). Influencia de los fármacos antidepresivos en las ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasas (E-NPP) de las glándulas salivales de ratas. *Arco. Biol. oral.* 54, 730–736. doi: 10.1016/j.anchoralbio.2009.04.010

Hirata, A., Imura, H., Sugahara, T., Natsume, N., Nakamura, H. y Kondo, Y. (2018). Efectores de serotonina expresados durante la palatogénesis: un estudio inmunohistoquímico. *JSM Dent.* 6:1115.

Hompoth, EA, Peto, Z., Fureszne Balogh, V. y Toreki, A. (2020). Asociaciones entre los síntomas de depresión, la intervención psicológica y las complicaciones perinatales. *J. Clin. Psychol. Med. Settings* 27, 199–205. doi: 10.1007/s10880-019-09632-4

Hoyer, D., Hannon, JP y Martin, GR (2002). Diversidad molecular, farmacológica y funcional de los receptores 5-HT. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71, 533–554. doi: 10.1016/s0091-3057(01)00746-8

Huang, J., Shen, G., Ren, H., Zhang, Z., Yu, X., Zhao, W., et al. (2020). Función de la familia de genes forkhead box en el metabolismo óseo. *J. Cell Physiol.* 235, 1986–1994. doi: 10.1002/jcp.29178

Hunter, KD, y Wilson, WS (1995). Los efectos de los fármacos antidepresivos en el flujo salival y el contenido de iones de sodio y potasio en la saliva parótida humana. *Arch. Oral Biol.* 40, 983–989. doi: 10.1016/0003-9969(95)00079-5

Huybrechts, KF, Bateman, BT, Palmsten, K., Desai, RJ, Paterno, E., Gopalakrishnan, C., et al. (2015). Uso de antidepresivos al final del embarazo y riesgos de la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *JAMA* 313, 2142–2151. doi: 10.1001/jama.2015.5605

Iyer, S., Ambroghini, E., Bartell, SM, Han, L., Roberson, PC, de Cabo, R., et al. (2013). Los FOXO atenúan la formación ósea al suprimir la señalización de Wnt. *J. Clin. Invest.* 123, 3409–3419. doi: 10.1172/JCI68049

Jiménez-Rojo, L., Granchi, Z., Graf, D., y Mitsiadis, TA (2012). Determinación del destino de células madre durante el desarrollo y regeneración de órganos ectodérmicos. *Frente. Physiol.* 3:107. doi: 10.3389/fphys.2012.00107

Jimenez-Solem, E., Andersen, JT, Petersen, M., Broedbaek, K., Andersen, NL, Torp-Pedersen, C., et al. (2013). Prevalencia del uso de antidepresivos durante el embarazo en Dinamarca, un estudio de cohorte a nivel nacional. *PLoS One* 8:e63034. doi: 10.1371/journal.pone.0063034

Kaihola, H., Olivier, J., Poromaa, IS y Akerud, H. (2015). El efecto de la depresión prenatal y el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la señalización del factor de crecimiento nervioso en la placenta humana. *PLoS One* 10:e0116459. doi: 10.1371/journal.pone.0116459

Kaihola, H., Yaldir, FG, Hreinsson, J., Hornaeus, K., Bergquist, J., Olivier, JD, et al. (2016). Efectos de la fluoxetina en el desarrollo del embrión humano. *Portada. Cell Neurociencia.* 10:160. doi: 10.3389/fncel.2016.00160

Kawasaki, K., Kawasaki, M., Watanabe, M., Idrus, E., Nagai, T., Oommen, S., et al. (2015). Expresión de genes Sox en el desarrollo dental. *Int. J. Dev. Biol.* 59, 471–478. doi: 10.1387/ijdb.150192ao

Kern, DM, Cepeda, MS, Defalco, F. y Etropolski, M. (2020). Patrones de tratamiento y secuencias de farmacoterapia para pacientes diagnosticados con depresión en los Estados Unidos: 2014 a 2019. *BMC Psychiatry* 20:4. doi: 10.1186/s12888-019-2418-7

Kerr, CW (1994). La teoría de la serotonina de la depresión. *Jefferson J. Psychiatry* 12:4.

Kim, DR, Wang, E., McGeehan, B., Snell, J., Ewing, G., Iannelli, C., et al. (2019). Ensayo controlado aleatorizado de estimulación magnética transcraneal en mujeres embarazadas con trastorno depresivo mayor. *Brain Stimul.* 12, 96–102. doi: 10.1016/j.brs.2018.09.005

Kirk, EE, Giordano, J. y Anderson, RS (1997). Receptores serotoninérgicos como dianas de la farmacoterapia. *J. Neurosci. Nurs.* 29, 191–197. doi: 10.1097/01376517-199706000-00007

Klein, O. D., Oberoi, S., Huysseune, A., Hovorakova, M., Peterka, M. y Peterkova, R. (2013). Trastornos del desarrollo de la dentición: una actualización. *Soy. J. Med. El gen. C Semin. Con. El gen.* 163C, 318–332. doi: 10.1002/ajmg.c.31382

Knosop, WM, Knox, SM y Hoffman, MP (2012). Organogénesis de las glándulas salivales. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 1, 69–82. doi: 10.1002/wdev.4

Kode, A., Mosialou, I., Silva, BC, Rached, MT, Zhou, B., Wang, J., et al. (2012). FOXO1 orquesta la función supresora ósea de la serotonina derivada del intestino. *J. Clin. Invest.* 122, 3490–3503. doi: 10.1172/JCI64906

Kornum, JB, Nielsen, RB, Pedersen, L., Mortensen, PB y Norgaard, M. (2010). Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo temprano y riesgo de malformaciones congénitas: análisis actualizado. *Clin. Epidemiol.* 2, 29–36. doi: 10.2147/clep.s9256

Koutra, K., Vassilaki, M., Georgiou, V., Koutis, A., Bitsios, P., Chatzi, L., et al. (2014). Salud mental materna prenatal como determinante de depresión posparto en una cohorte poblacional madre-hijo (estudio Rhea) en Creta, Grecia. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 49, 711–721. doi: 10.1007/s00127-013-0758-z

Krishnan, V., y Nestler, EJ (2011). Modelos animales de depresión: perspectivas moleculares. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 7, 121–147. doi: 10.1007/7854_2010_108

Kurakazu, I., Akasaki, Y., Hayashida, M., Tsushima, H., Goto, N., Sueishi, T., et al. (2019). El factor de transcripción FOXO1 regula la diferenciación condrogénica a través de la señalización del factor de crecimiento transformante beta1. *J. Biol. Chem.* 294, 17555–17569. doi: 10.1074/jbc.RA119.009409

Ladyman, C., Signal, TL, Sweeney, B., Gander, P., Paine, SJ y Huthwaite, M. (2020). Una intervención piloto longitudinal de educación sobre el sueño desde el inicio del embarazo y su efecto en la optimización del sueño y la minimización de los síntomas depresivos. *Sleep Health* 6, 778–786. doi: 10.1016/j.sleh.2020.05.001

Lambert, HW y Lauder, JM (1999). Los agonistas del receptor de serotonina que aumentan el AMP cíclico regulan positivamente el IGF-I en las células mesenquimales mandibulares del ratón. *Dev. Neurosci.* 21, 105–112. doi: 10.1159/000017372

Lauder, JM, Wilkie, MB, Wu, C. y Singh, S. (2000). Expresión de los receptores 5-HT(2A), 5-HT(2B) y 5-HT(2C) en el embrión de ratón. *Int. J. Dev. Neurosci.* 18, 653–662. doi: 10.1016/s0736-5748(00)00032-0

Lauder, JM y Zimmerman, EF (1988). Sitios de captación de serotonina en los epitelios del paladar, la cavidad oral y la cara del ratón en desarrollo: posible papel en la morfogénesis. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 8, 265–276.

Le Douarin, NM, Creuzet, S., Couly, G. y Dupin, E. (2004). Plasticidad de las células de la cresta neural y sus límites. *Development* 131, 4637–4650. doi: 10.1242/dev.01350

Levin, M., Buznikov, GA y Lauder, JM (2006). De mentes y embriones: asimetría izquierda-derecha y los controles serotoninérgicos de la morfogénesis preneural. *Desarrollo. Neurociencia.* 28, 171–185. doi: 10.1159/000091915

Liang, B., Moussaïf, M., Kuan, CJ, Gargus, JJ y Sze, JY (2006). La serotonina actúa sobre la vía de señalización DAF-16/FOXO para modular las respuestas al estrés. *Cell Metab.* 4, 429–440. doi: 10.1016/j.cmet.2006.11.004

Liu, J., Meng, F., Dai, J., Wu, M., Wang, W., Liu, C., et al. (2020). El eje BDNF-FoxO1 en la corteza prefrontal medial modula los comportamientos similares a los depresivos inducidos por el estrés impredecible crónico en ratones hembra posparto. *Mol. Brain* 13:91. doi: 10.1186/s13041-020-00631-3

Louik, C., Lin, AE, Werler, MM, Hernández-Díaz, S., y Mitchell, AA (2007). Uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el primer trimestre y riesgo de defectos congénitos. *N. Engl. J. Med.* 356, 2675–2683. doi: 10.1056/NEJMoa067407

Lucena, L., Frange, C., Pinto, ACA, Andersen, ML, Tufik, S. y Hachul, H. (2020). Intervenciones de atención plena durante el embarazo: una revisión narrativa. *J. Integr. Med.* 18, 470–477. doi: 10.1016/j.joim.2020.07.007

Lv, J., Wang, L., Gao, Y., Ding, YQ y Liu, F. (2017). La 5-hidroxitriptamina sintetizada en la aorta-gónada-mesonefros regula la supervivencia de las células madre y progenitoras hematopoyéticas. *J. Exp. Med.* 214, 529–545. doi: 10.1084/jem.20150906

Ma, X., Su, P., Yin, C., Lin, X., Wang, X., Gao, Y., et al. (2020). Las funciones de los factores de transcripción FoxO en la regulación de la función de las células óseas. *Int. J. Mol. Sci.* 21:692. Documento: 10.3390/jms21030692

Malm, H., Artama, M., Gissler, M. y Ritvanen, A. (2011). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y riesgo de anomalías congénitas importantes. *Obstet. Gynecol.* 118, 111–120. doi: 10.1097/AOG.0b013e318220edcc

Marcucio, RS, Young, NM, Hu, D. y Hallgrímsson, B. (2011). Mecanismos que subyacen a la covariación del cerebro y la cara. *Genesis* 49, 177–189. doi: 10.1002/dvg.20710

McAndrew, AJ (2019). Desarrollo emocional en la descendencia desde la infancia hasta la adolescencia. *Early Child. Dev. Care* 189, 168–177.

Meltzer-Brody, S., Stuebe, A., Dole, N., Savitz, D., Rubinow, D. y Thorp, J. (2011). Elevación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) durante el embarazo y riesgo de depresión posparto (DPP). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, E40–E47. doi: 10.1210/jc.2010-0978

Micheli, L., Ceccarelli, M., D'Andrea, G., Costanzi, M., Giacomazzo, G., Coccurello, R., et al. (2018). Fluoxetina o Sox2 reactivan células madre y progenitoras con proliferación defectuosa del giro dentado adulto y envejecido. *Neurofarmacología* 141, 316–330. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.023

Milgrom, J., Gemmill, AW, Bilszta, JL, Hayes, B., Barnett, B., Brooks, J., et al. (2008). Factores de riesgo prenatal para la depresión posparto: un estudio prospectivo a gran escala. *J. Affect. Disord.* 108, 147–157. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.014

Millan, M. J., Marin, P., Bockaert, J., and Mannoury la Cour, C. (2008). Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 454–464. doi: 10.1016/j.tips.2008.06.007

Miranda, A., Olhaver, M., and Morales-Reyes, I. (2017). Intervención grupal en embarazadas: respuestas diferenciales de acuerdo al tipo de depresión y patrón de apego. *Revista Psykhe* 26, 1–17.

Miyamoto, K., Ohkawara, B., Ito, M., Masuda, A., Hirakawa, A., Sakai, T., et al. (2017). La fluoxetina mejora la degradación del cartilago en la osteoartritis al inhibir la señalización Wnt/beta-catenina. *PLoS One* 12:e0184388. doi: 10.1371/journal.pone.0184388

Moiseiwitsch, JR y Lauder, JM (1995). La serotonina regula la migración de la cresta neural craneal del ratón. *Proc. Natl. Sci. USA* 92, 7182–7186. doi: 10.1073/pnas.92.16.7182

Moiseiwitsch, JR y Lauder, JM (1996). Estimulación del desarrollo dentario murino en cultivo organotípico por el neurotransmisor serotonina. *Arch. Oral Biol.* 41, 161–165. doi: 10.1016/0003-9969(95)00117-4

Moiseiwitsch, JR, y Lauder, JM (1997). Regulación de la expresión génica en el mesénquima mandibular de ratón embrionario cultivado por antagonistas de la serotonina. *Anat. Embryol. (Berl.)* 195, 71–78. doi: 10.1007/s004290050026

Moiseiwitsch, JR, Raymond, JR, Tamir, H. y Lauder, JM (1998). Regulación por serotonina de la morfogénesis del germen dentario y la expresión génica en cultivos de explantos mandibulares de ratón. *Arch. Oral Biol.* 43, 789–800. doi: 10.1016/s0003-9969(98)00067-3

Molenaar, NM, Bais, B., Lambregtse-van den Berg, MP, Mulder, CL, Howell, EA, Fox, NS, et al. (2020). La prevalencia internacional del uso de antidepresivos antes, durante y después del embarazo: una revisión sistemática y un metaanálisis del momento, el tipo de prescripción y la variabilidad geográfica. *J. Affect. Disord.* 264, 82–89. doi: 10.1016/j.jad.2019.12.014

Murray, JC (2002). Causas genéticas y ambientales del labio hendido y/o paladar hendido. *Clin. Genet.* 61, 248–256. doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.610402.x

Murray, JC y Marazita, ML. (2013). "Capítulo 143: síndromes de fisura, dentales y craneofaciales", en Emery y Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, eds D. Rimoin, R. Pyeritz y B. Korf (Cambridge, MA: Academic Press), 1–8. ISBN 9780123838346

Murray, L., Stanley, C., Hooper, R., King, F. y Fiori-Cowley, A. (1996). El papel de los factores infantiles en la depresión posparto y las interacciones madre-infante. *Dev. Med. Niño. Neurol.* 38, 109–119. doi: 10.1111/j.1469-8749.1996.tb12082.x

Nagy, L., y Demke, JC (2014). Anomalías craneofaciales. *Facial Plast. Surg. Clin. Norte. Am.* 22, 523–548. doi: 10.1016/j.fsc.2014.08.002

Naroux-Neme, N., Pavone, L.M., Avallone, L., Zhuang, X. y Gaspar, P. (2008). La línea de ratones transgénicos transportadores de serotonina (SERTcre) revela objetivos de desarrollo de los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS). *Neuropharmacology* 55, 994–1005. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.020

Nelson, EC, Heath, AC, Madden, PA, Cooper, ML, Dinwiddie, SH, Bucholz, KK, et al. (2002). Asociación entre el abuso sexual infantil autoinformado y los resultados psicosociales adversos: resultados de un estudio con gemelos. *Arch. Gen. Psiquiatría* 59, 139–145. doi: 10.1001/archpsyc.59.2.139

O'Connor, E., Rossom, RC, Henninger, M., Groom, HC y Burda, BU (2016). Detección y tratamiento de la depresión en mujeres embarazadas y en posparto en atención primaria: informe de evidencia y revisión sistemática para el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos. *JAMA* 315, 388–406. doi: 10.1001/jama.2015.18948

Ohba, S., He, X., Hojo, H. y McMahon, AP (2015). Distintos programas transcripcionales subyacen a la regulación de Sox9 en los condrocitos de mamíferos. *Cell Rep.* 12, 229–243. doi: 10.1016/j.celrep.2015.06.013

Olhaver, M., Zapata, J., Escobar, M., Mena, C., Farkas, C., Santelices, P., et al. (2014). Depresión prenatal y su relación con estrategias de resolución de problemas, abuso infantil, apoyo social y estilos de apego en una muestra chilena de bajos ingresos. *Ment. Health Prev.* 2, 86–97.

Ori, M., De Lucchini, S., Marras, G. y Nardi, I. (2013). Descubriendo nuevos roles para el receptor de serotonina 2B en el desarrollo: hallazgos clave de Xenopus. *Int. J. Dev. Biología* 57, 707–714. doi: 10.1387/jdb.130204mo

Ormsbee Golden, BD, Wuebben, EL y Rizzino, A. (2013). La expresión de Sox2 está regulada por un ciclo de retroalimentación negativa en células madre embrionarias que involucra la señalización de AKT y FoxO1. *PLoS One* 8:e76345. doi: 10.1371/journal.pone.0076345

Paszynska, E., Linden, RW, Slopien, A. y Rajewski, A. (2013). Actividad del flujo de la glándula parótida y composición inorgánica en pacientes bulímicos purgantes tratados con fluoxetina. *World J. Biol. Psychiatry* 14, 634–639. doi: 10.3109/15622975.2013.795242

Patel, VN, Rebustini, IT y Hoffman, MP (2006). Morfogénesis de la ramificación de las glándulas salivales. *Differentiation* 74, 349–364. doi: 10.1111/j.1432-0436.2006.00088.x

Pawlby, S., Hay, DF, Sharp, D., Waters, CS y O'Keane, V. (2009). La depresión prenatal predice la depresión en la descendencia adolescente: estudio longitudinal prospectivo basado en la comunidad. *J. Affect. Disord.* 113, 236–243. doi: 10.1016/j.jad.2008.05.018

Pearson, RM, Melotti, R., Heron, J., Joinson, C., Stein, A., Ramchandani, PG, et al. (2012). ¿Alteración del desarrollo de la capacidad de respuesta materna? El impacto de la depresión prenatal en las interacciones madre-infante. *Infant Behav. Dev.* 35, 613–626. doi: 10.1016/j.infbeh.2012.07.020

Peroutka, SJ (1994). Biología molecular de los receptores de serotonina (5-HT). *Sinapsis* 18, 241–260. doi: 10.1002/syn.890180310

Planchez, B., Surget, A. y Belzung, C. (2019). Modelos animales de depresión mayor: desventajas y desafíos. *J. Neural. Transm. (Viena)* 126, 1383–1408. doi: 10.1007/s00702-019-02084-y

Poche, R. A., Sharma, R., Garcia, M. D., Wada, A. M., Nolte, M. J., Udan, R. S., et al. (2012) El factor de transcripción FoxO1 es esencial para la biomineralización del esmalte. *PLoS One* 7:e30357. doi: 10.1371/journal.pone.0030357

Potter, A., Yang, S., Zmijewska, AA, van Groen, T., Paik, JH, Depinho, RA, et al. (2009). Factores de transcripción de clase O en el cerebro: regulación y manifestación conductual. *Biol. Psychiatry* 65, 150–159. doi: 10.1016/j.biopsych. 2008.08.005

Ramos, E., Oraichi, D., Rey, E., Blais, L. y Berard, A. (2007). Prevalencia y predictores del uso de antidepresivos en una cohorte de mujeres embarazadas. *BJOG* 114, 1055–1064. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01387.x Rampono, J., Simmer, K., Ilett, KF, Hackett, LP, Doherty, DA, Elliot, R., et al. (2009). Transferencia placentaria de antidepresivos ISRS e IRSN y efectos en el neonato. *Farmacopsiquiatría* 42, 95–100. doi: 10.1055/s-0028-1103296 Raskin, M., Easterbrooks, MA, Lamoreau, RS, Kotake, C. y Goldberg, J. (2016). Trayectorias de depresión de madres jóvenes deprimidas y no deprimidas prenatalmente: implicaciones para el desarrollo socioemocional del niño. *Womens Health Issues* 26, 344–350. doi: 10.1016/j.whi.2016.02.002 Reefhuis, J., Devine, O., Friedman, JM, Louik, C., Honein, MA y National Birth Defects Prevention Study (2015). ISRS específicos y defectos congénitos: análisis bayesiano para interpretar nuevos datos en el contexto de informes anteriores. *BMJ* 351:h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190 Reisoli, E., De Lucchini, S., Nardi, I. y Ori, M. (2010). La señalización del receptor de serotonina 2B es necesaria para la morfogénesis craneofacial y la formación de la articulación de la mandíbula en *Xenopus*. *Development* 137, 2927–2937. doi: 10.1242/dev.041079 Riksen, EA, Stunes, AK, Kalvik, A., Gustafsson, BI, Snead, ML, Syversen, U., et al. (2010). Los receptores de serotonina y fluoxetina se expresan en órganos del esmalte y células LS8 y modulan la expresión génica en células LS8. *Eur. Rinon, A., Lazar, S., Marshall, H., Buchmann-Moller, S., Neufeld, A., Elhanany-Tamir, H., et al. (2007). Las células de la cresta neural craneal regulan la formación de patrones y la diferenciación de los músculos de la cabeza durante la embriogénesis de los vertebrados. Development* 134, 3065–3075. doi: 10.1242/dev.002501

Rojas, G., Santelices, MP, Martinez, P., Tomicic, A., Reinell, M., Olhaverby, M., et al. (2015). Barreras que restringen el tratamiento de la depresión postparto en Chile. *Congelar. Medicina. Chico.* 143, 424–432. doi: 10.4067/S0034-98872015000400002

Ruch, JV, Lesot, H. y Begue-Kim, C. (1995). Diferenciación de odontoblastos. *Ellos. J.Dev. Biol.* 39, 51–68.

Sahu, A., Gopalakrishnan, L., Gaur, N., Chatterjee, O., Mol, P., Modi, PK, et al. (2018). El mapa de señalización de la 5-hidroxitriptamina: una descripción general de la red de señalización mediada por el receptor de serotonina-serotonina. *J. Cell Commun. Signal.* 12, 731–735. doi: 10.1007/s12079-018-0482-2

Sánchez, N., Inostroza, V., Perez, M. C., Moya, P., Ubilla, A., Besa, J., et al. (2018). Seguimiento de las complejidades morfológicas del desarrollo de órganos en cultivo. *Mech. Desarrollo.* 154, 179–192. doi: 10.1016/j.mod.2018.07.005

Sato, TS, Handa, A., Priya, S., Watal, P., Becker, RM y Sato, Y. (2019). Neurocristopatías: apariencias enigmáticas de anomalías derivadas de células de la cresta neural. *Radiographics* 39, 2085–2102. doi: 10.1148/rg.2019190086 Shuey, DL, Sadler, TW y Lauder, JM (1992). Serotonina como regulador de la morfogénesis craneofacial: malformaciones específicas del sitio tras la exposición a inhibidores de la recaptación de serotonina. *Teratology* 46, 367–378. doi: 10.1002/tera. 1420460407

Shuey, DL, Sadler, TW, Tamir, H. y Lauder, JM (1993). Serotonina y morfogénesis. Expresión transitoria de la proteína de captación y unión de serotonina durante la morfogénesis craneofacial en el ratón. *Anat. Embryol. (Berl.)* 187, 75–85. doi: 10.1007/BF00208198

Sousa-Ferreira, L., Aveleira, C., Botelho, M., Alvaro, AR, Pereira de Almeida, L. y Cavadas, C. (2014). La fluoxetina induce la proliferación e inhibe la diferenciación de las células neuroprogenitoras hipotalámicas in vitro. *PLoS One* 9:e88917. doi:10.1371/journal.pone.0088917

Sparling, TM, Henschke, N., Nesbitt, RC y Gabrysch, S. (2017). El papel de la dieta y la suplementación nutricional en la depresión perinatal: un estudio sistemático Reseña. *Maternoinfantil. Nutrición.* 13:e12235. doi: 10.1111/mcn.12235

Stahl, SM (1998). Mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los receptores y vías de serotonina median los efectos terapéuticos y los efectos secundarios. *J. Affect. Disord.* 51, 215–235. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00221-3 Takenoshita, M., Takechi, M., Vu Hoang, T., Furutera, T., Akagawa, C., Namangkalakul, W., et al. (2021). Inferencia basada en el linaje celular y la expresión de las funciones del factor de transcripción forkhead box Foxc2 en el desarrollo craneofacial. *Dev. Dyn.* doi: 10.1002/dvdy.324 [Epub antes de la impresión]

Teixeira, CC, Liu, Y., Thant, LM, Pang, J., Palmer, G. y Alikhani, M. (2010). Foxo1, un nuevo regulador de la diferenciación de osteoblastos y la esquelotogénesis. *J. Biol. Química.* 285, 31055–31065. doi: 10.1074/jbc.M109.079962

Thesleff, I. (2003). Señalización epitelial-mesenquimal que regula la morfogénesis dental. *J. Cell Sci.* 116, 1647–1648. doi: 10.1242/jcs.00410 Thesleff, I. y Sharpe, P. (1997). Redes de señalización que regulan el desarrollo dental. *Mech. Dev.* 67, 111–123. doi: 10.1016/s0925-4773(97)00115-9 Togni, L., Mascitti, M., Santarelli, A., Contaldo, M., Romano, A., Serpico, R., et al. (2019). Condiciones inusuales que alteran la secreción de saliva: anomalías del desarrollo de las glándulas salivales. *Front. Physiol.* 10:855. doi: 10.3389/fphys.2019.00855

Tsakakis, EM, Gamie, Z., Tran, GT, Adshead, S., Lampard, A., Mantalaris, A., et al. (2012). Efectos adversos sobre el esqueleto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Eur. Psychiatry* 27, 156–169. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.10.006 Turner, JT, Sullivan, DM, Rovira, I. y Camden, JM (1996). Función reguladora de los receptores de 5-hidroxitriptamina en las glándulas salivales de los mamíferos acoplada a una mayor producción de AMP cíclico. *J. Dent. Res.* 75, 935–941. doi: 10.1177/00220345960750031101

Twigg, SR y Wilkie, AO (2015). Nuevos conocimientos sobre las malformaciones craneofaciales. *Hum. Mol. Genet.* 24, R50–R59. doi: 10.1093/hmg/ddv228 Uguz, F. (2020). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y el riesgo de anomalías congénitas: una revisión sistemática de los metanálisis actuales. *Expert. Opin. Drug Saf.* 19, 1595–1604. doi: 10.1080/14740338.2020.1832080

Vichier-Guerre, C., Parker, M., Pomerantz, Y., Finnell, R.H. y Cabrera, R.M. (2017). Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en la formación de células madre de la cresta neural. *Toxicol. Lett.* 281, 20–25. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.08.012 Wang, H., Quirion, R., Little, PJ, Cheng, Y., Feng, ZP, Sun, HS, et al. (2015). Factores de transcripción Forkhead box O como posibles mediadores en el desarrollo de la depresión mayor. *Neuropharmacology* 99, 527–537. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.020 Wee, EL, Babiarz, BS, Zimmerman, S. y Zimmerman, EF (1979). Morfogénesis del paladar. IV. Efectos de la serotonina y sus antagonistas en la rotación en cultivos de embriones. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 53, 75–90.

Wee, EL, Kujawa, M. y Zimmerman, EF (1981). Morfogénesis del paladar. VI. Identificación de células estrelladas en cultivo. *Cell Tissue Res.* 217, 143–154. doi: 10.1007/BF00233833

Xu, P., Balczerksi, B., Ciozda, A., Louie, K., Oralova, V., Huysseune, A., et al. (2018). Las proteínas Fox son factores de competencia modular para la especificación del cartilago facial y los dientes. *Development* 145:dev165498. doi: 10.1242/dev.165498 Xu, P., Yu, HV, Tseng, KC, Flath, M., Fabian, P., Segil, N., et al. (2021). Foxc1 establece la accesibilidad del potenciador para la diferenciación del cartilago craneofacial. *Elife* 10:e63595. doi: 10.7554/eLife.63595 Yavarone, MS, Shuey, DL, Tamir, H., Sadler, TW y Lauder, JM (1993). Serotonina y morfogénesis cardíaca en el embrión de ratón. *Teratología* 47, 573–584. dos: 10.1002/tera.1420470609

Zhang, X., Yalcin, S., Lee, DF, Yeh, TY, Lee, SM, Su, J., et al. (2011). FOXO1 es un regulador esencial de la pluripotencia en células madre embrionarias humanas. *Nat. Cell Biol.* 13, 1092–1099. doi: 10.1038/ncb2293

Zimmerman, EF, Wee, EL, Phillips, N. y Roberts, N. (1981). Presencia de serotonina en el paladar justo antes de la elevación del producto al estante. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 64, 233–250.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de intereses.

Nota del editor: todas las afirmaciones expresadas en este artículo son únicamente de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores y los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto que pueda evaluarse en este artículo o ninguna afirmación que pueda hacer su fabricante.

Copyright © 2021 Sánchez, Juárez-Balarezo, Olhaverby, González-Oneto, Muzard, Mardonez, Franco, Barrera y Gaete. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Se permite su uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor original y al propietario del copyright y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.