

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA



ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE GENES DEL SISTEMA SEROTONINÉRGICO
Y DOPAMINÉRGICO EN ADOLESCENTES MEXICANOS CON INTENTO SUICIDA

T E S I S

Que para obtener el grado de

Maestro en Biología Experimental

P R E S E N T A

Lic. en Biól. Exp. Marco Antonio Sanabrais Jiménez

Comité Tutorial:

Codirectora interna: Dra. Anabel Jiménez Anguiano

Codirectora externa: Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín

Asesor: Pia. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández

Fecha: 28 de Septiembre de 2015



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Fecha : 23/09/2015

Página : 1/1

CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO

La Universidad Autónoma Metropolitana extiende la presente CONSTANCIA DE PRESENTACION DE EXAMEN DE GRADO de MAESTRO EN BIOLOGIA EXPERIMENTAL del alumno MARCO ANTONIO SANABRAIS JIMENEZ, matrícula 2133802009, quien cumplió con los 176 créditos correspondientes a las unidades de enseñanza aprendizaje del plan de estudio. Con fecha veintiocho de septiembre del 2015 presentó la DEFENSA de su EXAMEN DE GRADO cuya denominación es:

ESTUDIO DE ASOCIACION ENTRE GENES DEL SISTEMA SEROTONINERGICO Y DOPAMINERGICO EN ADOLESCENTES MEXICANOS CON INTENTO SUICIDA

Cabe mencionar que la aprobación tiene un valor de 40 créditos y el programa consta de 216 créditos.

El jurado del examen ha tenido a bien otorgarle la calificación de:

Aprobar

JURADO

Presidente

DR. MARIO GARCIA LORENZANA

Secretario

DR. CARLOS SABAS CRUZ FUENTES

Vocal

DR. EMMANUEL ISAIAS SARMIENTO
HERNANDEZ

Vocal

DRA. MONICA FLORES RAMOS

El Programa de Maestría en Biología Experimental de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 001481, en el Nivel Consolidado, y cuenta con apoyo del mismo Consejo, clave DAFCYT-2003IMPTNNN0020.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT: 302028

El jurado designado por la Comisión Académica del Posgrado en Biología Experimental de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la Tesis titulada:

“Estudio de asociación entre genes del sistema serotoninérgico y dopaminérgico en adolescentes mexicanos con intento suicida“, que presentó

Marco Antonio Sanabrais Jiménez

El día 28 de septiembre del año 2015

Sinodales:

Presidente: Dr. Mario García Lorenzana. Profesor-Investigador Titular “C”. Tiempo completo. UAM-I.

Secretario: Dr. Calos Sabas Cruz Fuentes. Jefe del Departamento de Genética Psiquiátrica. I.N.P.R.F.M.

Vocal 1: Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández. Jefe del Servicio de Admisión Continua. H.P.I.J.N.N.

Vocal 2: Dra. Mónica Flores Ramos. Catedrática CONACyT comisionada al I.N.P.R.F.M.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL

Codirectora Interna: Dra. Anabel Jiménez Anguiano. Área de Neurociencias, Departamento de Biología de la Reproducción. Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa.

Codirectora Externa: Dra. Beatriz Elena Camarena Medellín. Departamento de Farmacogenética, Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Asesor: Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández. Jefe del Servicio de Admisión Continua. Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

Agradecimientos

A la Dra. Beatriz Camarena, Dra. Anabel Jiménez, Dr. Emmanuel Isaías Hernández y mi madre Lourdes Jiménez por su apoyo en mi crecimiento profesional y personal.

Resumen

Introducción. Se estima que el 9% de individuos entre 14 y 19 años ha cometido un intento suicida (IS), de los cuales el 61% presentan trastorno depresivo mayor (TDM) y frecuentemente agresividad. El IS involucra factores de riesgo genéticos, entre los que destacan genes de la vía serotoninérgica (*SLC6A4*, *5HT_{1Dβ}*, *TPH2* y *MAOA*) y genes de la vía dopaminérgica (*DRD2* y *COMT*). El objetivo de este estudio es determinar si existe asociación entre polimorfismos de los genes antes mencionados en adolescentes con y sin IS con TDM. **Metodología.** *Muestra:* Pacientes mexicanos con diagnóstico de TDM con antecedente de IS y pacientes con TDM y sin antecedentes de IS. *Análisis genético:* Genotipificación mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan para los polimorfismos de los genes *SLC6A4*, *5-HT_{1Dβ}*, *TPH2*, *DRD2* y *COMT* y PCR en punto final para *SLC6A4* y *MAOA*. *Análisis estadístico:* Prueba χ^2 , prueba de Fisher y análisis de epistasis mediante el uso del programa MDR. Nivel significancia $p < 0.05$. **Resultados.** Se observó asociación genética entre el gen *COMT* y el IS en adolescentes mexicanos con TDM. Además, se observó que los pacientes portadores del genotipo GT del rs4570625/*TPH2* presentaban una mayor agresividad del IS. Por último, se encontró un efecto epistático entre los genes *MAOA-COMT*, *MAOA-DRD2* y *SLC6A4-DRD2* y el IS en adolescentes mexicanos con TDM. **Conclusión.** Se sugiere que el gen *COMT* tiene un efecto importante en el desarrollo del IS. Nuestros resultados apoyan la hipótesis que sugiere que el efecto de un gen en combinación con otros puede estar actuando en sinergia para el desarrollo de fenotipos tan complejos como el IS.

Abstract

Introduction. It is estimated that 9% of individuals between 14 and 19 years has made a suicide attempt (SA), of which 61% have major depressive disorder (MDD) and often aggressive. The SA involves genetic risk factors, among which serotonergic pathway genes (*SLC6A4*, *5HT1D β* , *TPH2* and *MAOA*) and dopaminergic pathway genes (*DRD2* and *COMT*). The aim of this study was to determine the association between polymorphisms in the afore mentioned SA adolescents with and without MDD genes. **Methodology.** *Sample:* Mexican patients diagnosed with MDD with a history of SA and MDD patients without a history SA. *Genetic analysis:* Genotyping by Real Time PCR with TaqMan probes for polymorphisms of genes *SLC6A4*, *5-HT1D β* , *TPH2*, *COMT* and *DRD2* and endpoint PCR to *SLC6A4* and *MAOA*. *Statistical Analysis:* χ^2 test, Fisher test and for epistasis analysis using the program MDR. Significance level $p < 0.05$. **Results.** Genetic association between *COMT* gene and SA in Mexican adolescents with MDD was observed. In addition, it was observed that patients carrying the genotype GT of rs4570625/*TPH2* had greater aggressiveness of SA. Finally, an epistatic effect between *MAOA-COMT* and *MAOA-DRD2-DRD2* and *SLC6A4* genes in Mexican SA adolescents with MDD was found. **Conclusion.** It is suggested that the *COMT* gene has an important effect on the development of the SA. Our results support the hypothesis that the effect of a gene in combination with other may be acting in synergy for the development of complex phenotypes such as SA.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES.....	5
Epidemiología del suicidio en adolescentes.....	6
Factores involucrados en el comportamiento suicida.....	9
Comorbilidad psiquiátrica en la conducta suicida.....	11
La agresividad y el suicidio	12
Genética de la conducta suicida	14
Estudios en familias.....	14
Estudios en gemelos	15
Estudios de adopción	17
Neurobiología de la conducta suicida.....	19
Alteraciones en el sistema serotoninérgico en el suicidio.....	19
Alteraciones en el sistema dopaminérgico	21
Alteraciones en el sistema noradrenérgico en el suicidio	22

El transportador de Serotonina	23
Receptores de Serotonina.....	26
Triptófano hidroxilasa	27
Receptores de Dopamina.....	28
Catecol-o-metiltransferasa	30
La monoamina oxidasa A.....	31
JUSTIFICACIÓN.....	33
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	34
HIPÓTESIS.....	34
OBJETIVO GENERAL.....	34
Objetivos particulares.....	35
Material y métodos	35
Descripción de los pacientes.....	35
Criterios de inclusión	35
Criterios de exclusión	36
Controles.....	36
Descripción del instrumento K-SADS-PL	36
Procedimiento	37
Genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4	38

Genotipificación del polimorfismo rs25531 del gen SLC6A4	38
Genotipificación de los polimorfismos rs6297/5-HT _{1Dβ} , rs4570625/TPH2, rs6275/DRD2 y rs4680/COMT.	39
Genotipificación del polimorfismo uVNTR del gen MAOA	40
Clasificación de la agresividad	41
Análisis estadístico	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	43
RESULTADOS	43
Análisis genético	45
Polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.....	45
Polimorfismo rs25531 del gen SLC6A4	46
Modelo trialélico del polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531	48
Polimorfismo rs6297 del gen 5-HT _{1Dβ}	50
Polimorfismo rs4570625 del gen TPH2	51
Polimorfismo rs6275 del gen DRD2.....	52
Polimorfismo rs4680 del gen COMT.....	54
Polimorfismo uVNTR del gen gen MAOA	54
Estudio de epistasis entre los genes analizados y el IS	56
Agresividad y la portación de los alelos de riesgo en el IS.....	61

DISCUSIÓN.....	62
CONCLUSIÓN.....	69
BIBLIOGRAFÍA.....	71

ABREVIATURAS

IS: Intento suicida.

TDM: Transtorno depresivo mayor.

5-HTT: Transportador de serotonina

SLC6A4: Familia de transportador de solutos 6 miembro 4.

5-HTTLPR: *Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region.*

5-HT_{1Dβ}: Transportador de serotonina 1 D beta.

TPH2: Triptofano hidroxilasa tipo 2.

DRD2: Receptor a dopamina D 2.

COMT: Catecol-o-metiltransferasa.

MAOA: Monoamino oxidasa A.

EHW: Equilibrio de Hardy-Weinberg

MDR: *Multifactor Dimensionality Reduction.*

INTRODUCCIÓN

Para que la vida humana sea plena se requieren componentes de salud esenciales, como los mentales, físicos y sociales, los cuales se encuentran estrechamente relacionados e interdependientes. Se estima que a nivel mundial, aproximadamente 450 millones de personas padecen un trastorno mental o del comportamiento, de los cuales la minoría recibe la atención y un tratamiento adecuado. En los últimos años, se han realizado avances importantes en las ciencias biológicas y del comportamiento, los cuales han aportado grandes conocimientos sobre el funcionamiento de la mente y su relación con la salud física y social (Organización Mundial de la Salud, 2001).

La mayoría de las enfermedades mentales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos de la conducta alimentaria, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno depresivo mayor (TDM), al igual que algunas conductas como la suicida involucran diversos factores de riesgo como los sociales, psicológicos y biológicos, entre los que se encuentran los genéticos (Blonigen *et al.*, 2005).

En el último medio siglo han existido diversos puntos de vista sobre el papel de los factores genéticos y ambientales en la etiología de los trastornos mentales y de la conducta, pero no fue hasta el término de la década de los 80

en que fue reconocida la importancia del estudio de la genética en estas áreas de la investigación (Rutter *et al.*, 2006).

En general, la aplicación de la genética molecular en las enfermedades humanas ha sido de gran apoyo al entendimiento de las enfermedades mendelianas; sin embargo, las enfermedades complejas resultan de la acción combinada de diversos genes, pudiendo generar cada uno un incremento o decremento modesto en el desarrollo de la enfermedad. Además, se ha observado que el ambiente en el que un individuo se desarrolla puede ejercer una influencia sobre la etiología de diversas enfermedades (Owen *et al.*, 2000).

Los métodos de epidemiología genética como lo son los estudios de gemelos, de familias y de adopción, han reportado que existen factores heredables en la conducta suicida (Blonigen *et al.*, 2008; Mann *et al.* 2008). Hasta la fecha, mediante metodologías de genética psiquiátrica se han identificado diversos genes candidatos asociados al intento suicida (IS). Dichos genes codifican para proteínas que se encargan de la homeostasis, síntesis o degradación de neurotransmisores implicados en las vías neurales dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas (Burmeister *et al.*, 2008).

Los resultados obtenidos por los estudios genéticos están ayudando a proporcionar información que establezca nuevas categorías diagnósticas, proponer mutaciones en genes que puedan estar involucradas en la conducta y que en un futuro ayuden al desarrollo de nuevas terapias farmacológicas (Burmeister *et al.*, 2008).

Se han propuesto genes candidatos involucrados en conductas, trastornos y rasgos psicopatológicos; sin embargo, a pesar del esfuerzo realizado por los investigadores, los estudios no son contundentes.

El presente trabajo se enfocó en analizar genes de las vías monoaminérgicas, las cuales han sido propuestas que podrían estar involucradas en el IS. Del mismo modo, se propuso analizar la interacción entre diversos genes con el propósito de tener un panorama más amplio sobre lo que pudiera estar ocurriendo en una conducta tan compleja, como lo es el IS.

ANTECEDENTES

El significado del término suicidio puede ser aplicado a varias categorías y puede llegar a tener diversos significados; sin embargo, etimológicamente se sabe que la palabra suicidio proviene del latín *sui* (sí mismo) y *caedere* (matar), lo que significa “matarse a sí mismo” (Corpas, 2011).

La definición de suicidio más aceptada es la que propuso el Sociólogo Durkheim en 1897, en la cual propone al suicidio como “toda muerte que resulta, mediata o inmediatamente, de un acto positivo o negativo, realizado por la víctima misma, sabiendo que debía producir ese resultado” (Kushner y Sterk, 2005). A pesar de esto, la Organización Mundial de la Salud tiene su propia definición de suicidio en la cual lo proponen como “El acto letal, deliberadamente iniciado y realizado por el sujeto, sabiendo o esperando su resultado letal y a través del cual pretende obtener los cambios deseados” (Bobes, 2004).

El suicidio es un problema de salud a nivel mundial. Todas las muertes debidas a esta conducta explican aproximadamente el 2% de las muertes en el mundo (Tsai *et al.*, 2011). La Organización Mundial de la Salud estima que un millón de individuos al año mueren por suicidio lo cual da como resultado una prevalencia de 14.5 muertes por 100,000 habitantes, siendo el género masculino el más afectado en lo que se refiere al suicidio consumado. Además, se estima que el 75% de los suicidios a nivel global ocurrieron en países con ingresos bajos y medios (WHO, 2012). El IS es frecuente durante el curso de la vida, con una

prevalencia cercana al 3.5% y se estima que de ese porcentaje hasta el 10% termina en suicidio consumado dentro de los próximos 10 años (Bondy *et al.*, 2006).

Se ha observado a nivel internacional un aumento considerable en el suicidio en adolescentes, dando como resultado un problema de salud pública que afecta al entorno social y económico. Se estima que el suicidio es la segunda causa de muerte en individuos de 10 a 24 años; siendo la primera los accidentes automovilísticos y la tercera los homicidios (WHO, 2012). El suicidio en los grupos de jóvenes y adolescentes era un hecho poco frecuente pero ahora resulta de gran importancia debido a que en las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia (Pérez *et al.*, 2010).

Epidemiología del suicidio en adolescentes

Se ha observado que durante los últimos treinta años, el suicidio en adolescentes ha emergido como un problema de salud pública mundial. En muchos países, el suicidio en adolescentes es una de las primeras causas de muerte teniendo un incremento notable desde 1960 hasta principios de 1990 (Zhao y Zhang, 2015).

En los adolescentes se estima que la tasa de IS va desde 1.3 hasta 3.8% en varones y 1.5 a 10.1% en mujeres, con tasas más altas en las mujeres que en los hombres conforme el rango de edad de los adolescentes va siendo mayor. Se estima que al año, el 3.1% de los servicios de atención médica proporcionada a

adolescentes es debida a intentos suicidas (Bridge *et al.*, 2006). Sin embargo, el número real de intentos podría ser mucho mayor dado que muchos jóvenes no intentaron buscar algún tratamiento o porque el IS no fue documentado con precisión. Cabe destacar que el comportamiento suicida tiende a ser recurrente por lo cual, las estimaciones del riesgo de repetición de este comportamiento es del 10% en un seguimiento de 6 meses y hasta un 42% en 21 meses, lo cual da como resultado una tasa anual media de 5.15% (Bridge *et al.*, 2006).

Es importante destacar que solo un poco porcentaje de las personas con ideación suicida o IS lograra el suicidio consumado; donde se estima que aproximadamente el 13.3% de los individuos que presentan IS logran el suicidio consumado (Pandey, 2013).

En México de 1970 al 2007, el suicidio se ha incrementado en un 275%, mostrando una tasa de suicidios en la población total de 4.2 suicidios por cien mil habitantes. Se estima que 6,601,210 habitantes tuvieron ideación suicida, 593,600 intentaron suicidarse, 99,731 utilizaron servicios médicos como consecuencia de un IS y se reportaron 4,388 muertes por suicidio. Se ha observado que las mujeres cometen con mayor frecuencia un intento suicida en comparación con los hombres, pero los hombres logran una mayor tasa de suicidios consumados comparado con las mujeres, con una proporción de 5:1, respectivamente (Borges *et al.*, 2010).

Las estadísticas muestran que los adolescentes y los adultos jóvenes representan un gran porcentaje del total de las muertes por suicidio, por lo cual, se observa que el suicidio en este grupo de individuos se encuentra entre las

primeras causas de muerte. Cabe destacar que la tasa de mortalidad es diferente entre géneros (Cota y Borges, 2009) (Tabla 1).

Tabla1. Porcentaje de muertes por suicidio y lugar de mortalidad por género en adolescentes y adultos jóvenes.

Grupo de edad	Porcentaje del total de muertes por suicidio (%)		Lugar entre las causas de mortalidad	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
14 – 19	10.64	18.11	3	2
20 – 24	15.40	17.34	3	2
25 – 29	13.73	12.16	4	6

En un estudio nacional realizado por Pérez y colaboradores (2010), se analizó el índice de prevalencia del suicidio y la identificación de factores asociados a esta conducta en adolescentes. Se seleccionó una población de 12,424 estudiantes entre 14 y 19 años, obteniendo como resultado que el 47% reportaron ideación suicida y el 9% reportaron IS. Los estados que presentaron mayor prevalencia de ideación suicida fueron Michoacán (56%), San Luis Potosí (54%) y Tlaxcala (54%). Mientras que los estados que presentaron mayor tasa de IS fueron Tabasco (15%), Morelos, Oaxaca y San Luis Potosí, con 14% cada uno. También se observó que los individuos con sintomatología depresiva son cinco veces más propensos a desarrollar una ideación suicida y aumenta un 51% la posibilidad de autolesionarse.

Se estima que la prevalencia del suicidio en la población mexicana con edad entre 15 y 24 años es de 6.6 por 100,000 habitantes, siendo los hombres los que presentan mayor incidencia 10.1 por 100,000 habitantes comparado con las mujeres que presentan una incidencia de 3.2 por 100,000 habitantes (WHO, 2012).

Factores involucrados en el comportamiento suicida

El suicidio es considerado una entidad multifactorial, por lo tanto se debe de tener en cuenta que existen diversos factores de riesgo que contribuyen como agentes causales. Por lo general, no hay una sola causa que pueda explicar el acto suicida, se propone que varios factores de riesgo actúan sinérgicamente aumentando la vulnerabilidad de un individuo al comportamiento suicida; pero el ser portador de un factor de riesgo no necesariamente conduce a dicho comportamiento. Los factores de riesgo pueden ser clasificados y categorizados de diferentes maneras, pero la importancia de cada uno y la forma en que se clasifican depende del contexto en el que se aborde el estudio de esta conducta ya sea por medio de estudios de salud, sociales o demográficos (WHO, 2014).

El suicidio es una conducta compleja, que involucra factores ambientales como estigma social, guerras, bajo soporte social, entre otras; del mismo modo, también intervienen factores individuales, donde destacan los trastornos psiquiátricos, rasgos psicopatológicos, el maltrato psicológico, abuso sexual y abuso físico en los primeros años de vida, la edad, condición socioeconómica y

de pareja. Por último también existen los factores biológicos que están representados principalmente por alteraciones neurobiológicas (Antypa *et al.*, 2013).

Para que un individuo lleve a cabo el suicidio se han postulado dos modelos (Gutiérrez *et al.*, 2006). El primero se denomina modelo de estrés-diátesis el cual intenta explicar el por qué algunas personas son más propensas a cometer suicidio. Los factores estresantes asociados con el comportamiento suicida incluyen las experiencias traumáticas y la enfermedad psiquiátrica, donde destaca principalmente la depresión. A pesar de que se piensa que el agravamiento del trastorno psiquiátrico puede llevar a la conducta suicida, también una crisis psicosocial puede ser un detonante que puede convertirse en el estresor para llevar a cabo un IS (Mann, 2003). El segundo está basado en la observación de que el suicidio conlleva un proceso, en el que interactúan las características de la personalidad del sujeto y su interacción con el medio ambiente. Este proceso inicia en el momento en que comienzan los pensamientos sobre como quitarse la vida, pasando por la realización de intentos suicidas con un incremento gradual de la letalidad del intento hasta llegar al suicidio consumado (Van, 2003).

Otro tipo de clasificación de la conducta suicida, es la que sugiere un *continuum*, en el que en un extremo se sitúa el menos leve hasta el de mayor letalidad, por lo que está constituido por seis diferentes tipos de conductas: la idea de muerte, ideación suicida, plan suicida, gesto suicida, intento suicida y el suicidio consumado. Cabe destacar que cada una de ellas son de diferente

naturaleza y gravedad por lo tanto deben de ser tratadas de manera única e independiente (Moya, 2011).

Comorbilidad psiquiátrica en la conducta suicida

La conducta suicida presenta comorbilidad con diversos trastornos psiquiátricos, entre los que destacan los trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, trastornos afectivos y abuso de sustancias. Se estima que aproximadamente el 87% de los suicidios están relacionados con algún trastorno psiquiátrico (Arsenault *et al.*, 2004). Cabe destacar, que esta conducta también se puede presentar en ausencia de comorbilidad con algún trastorno psiquiátrico, por lo cual se piensa que la conducta suicida cuenta con su propia etiología (Lung y Lee, 2008). Se estima que aproximadamente el 16.3% de la población general que ha presentado IS no presenta ningún tipo de psicopatología. Además, se estima que el 25% de pacientes dentro de un servicio de medicina general, han tenido ideación suicida o IS (Pandey, 2013).

En particular, el padecer un trastorno del estado de ánimo puede conllevar a un riesgo de muerte por suicidio, se estima que del 15 al 19% mueren realizando esta conducta. Además de que aproximadamente del 30 al 40% de los pacientes hospitalizados con IS presentan TDM (Isometsä, 2014).

Con respecto a la población adolescente, la sintomatología del trastorno depresivo mayor es constantemente reportada entre los factores que incrementan el riesgo de muerte por suicidio; aunque también se presentan en menor frecuencia

otro tipo de trastornos como los trastornos de abuso de sustancias, estrés post-traumático, trastornos de la conducta disocial y trastorno bipolar entre otros (Casey *et al.*, 2015; Tait y Michail, 2014).

La tasa de depresión incrementa de la infancia a la adolescencia y a los adultos jóvenes. Se estima que a los 13 años la incidencia anual de depresión es del 1 al 2%, a los 15 años es del 3 al 7%. Se estima que el 28% de la población adolescente han tenido un episodio de TDM antes de los 19 años (Calles, 2007). De acuerdo a varios estudios, la depresión se encuentra presente en por lo menos 50 de cada 1000 adolescentes con edad entre 12 a 18 años, y se estima que aproximadamente el 10% de estos se suicidará dentro de los 15 años posteriores a su diagnóstico psiquiátrico (Pfeffer, 2001).

El suicidio en la adolescencia se considera como un problema de salud mental donde la depresión juega un papel importante como factor de riesgo para la ideación suicida, el IS y el suicidio consumado en la población adolescente.

La agresividad y el suicidio

Se ha observado que existe una relación estrecha entre ciertos rasgos psicopatológicos y la conducta suicida (Mann *et al.*, 2009). La agresividad ha sido asociada con la vulnerabilidad para desarrollar un IS o el suicidio consumado. Se ha reportado que dicha conducta presenta una alta heredabilidad, y que además puede ser un rasgo que se presenta en el curso del desarrollo del individuo debido a eventos adversos en la vida temprana (Soloff *et al.*, 2014).

La agresión se ha asociado con el suicidio en diversos estudios clínicos, familiares, retrospectivos y prospectivos (Glick, 2015). Se ha observado en estudios de autopsias psicológicas, altos niveles de agresividad en individuos suicidas, cuando se comparan con individuos psiquiátricos (Dumais *et al.*, 2005; McGirr *et al.*, 2008).

Se han realizado estudios en los cuales se relaciona la letalidad del IS con el grado de agresividad de los individuos, mostrando niveles significativamente mayores de agresividad en individuos con IS de alta letalidad comparado con controles sanos (Doihara *et al.*, 2008; Placidi *et al.*, 2001). Otros estudios muestran que las personas con trastornos de la personalidad, en particular aquellos relacionados con tendencias agresivas y con TDM comórbido, presentaban un mayor riesgo de realizar intentos suicidas de forma más frecuente y con un mayor grado de letalidad que los sujetos que solo presentaban TDM (Black *et al.*, 1988).

Se ha propuesto una clasificación de la letalidad del IS con base en el grado de agresividad del tipo de método utilizado, dividiéndolo en baja, mediana y alta letalidad. Dentro de los IS de baja letalidad se considera a la ingesta leve o moderada de fármacos, en los de mediana letalidad son consideradas las autolesiones y las laceraciones en muñecas, mientras que el uso de armas de fuego, ahorcamiento, ingestión de químicos y lanzamiento al vacío, es considerado como un método de alta letalidad (Courtet *et al.*, 2011).

Por lo anterior, se observa que la agresividad es un rasgo psicopatológico que en general suele acompañar a la conducta suicida.

Genética de la conducta suicida

Aunque existe una gran cantidad de factores asociados con el suicidio, no explican en su totalidad el comportamiento suicida, por lo que se ha propuesto dentro de los factores biológicos a los factores genéticos. De acuerdo con estudios de epidemiología genética se plantea la heredabilidad de la conducta suicida independiente de la agregación de trastornos psiquiátricos. Hasta ahora, la evidencia sugiere que la heredabilidad de la conducta suicida es de un 30 a un 50%, esto obtenido a partir de estudios de en familias, gemelos y adopción (Mann *et al.*, 2009).

Estudios en familias

Los estudios en familias se utilizan para evaluar el grado de agregación familiar de un fenotipo; es decir, el número de integrantes que presentan la enfermedad (Flores *et al.*, 2012). Se tienen registros de familias en las cuales se ha mostrado la agregación de la conducta suicida entre padres e hijos, incluso después de haber controlado algún trastorno psiquiátrico (Brent y Melhem, 2008). Por otra parte, se han realizado estudios en los que se observa que pacientes suicidas no muestran trastornos psiquiátricos, lo cual propone que el suicidio por si mismo tiene una vulnerabilidad genética (Bondy *et al.*, 2006).

Brent y colaboradores (1996) realizaron un estudio en el cual se investigó la agregación familiar del suicidio y la agresividad en adolescentes que habían cometido suicidio en comparación con una muestra control. Un dato importante fue que se observó en los individuos que presentaban una mayor frecuencia de intentos suicidas, también presentaban índices sugerentes de una mayor agresividad comparado con los controles, lo cual sugiere que la transmisión genética de la conducta suicida y de la agresión se encuentran relacionadas. En un estudio similar, pero realizado en adultos, se observó que los familiares de suicidas que estaban en tratamiento psiquiátrico tenían diez veces más probabilidad cometer un IS a pesar de haber estado en tratamiento (Kim *et al.*, 2005). En un estudio realizado por Mittendorfer y colaboradores (2008), se analizaron 14,440 individuos que presentaban IS, observando que aquellos individuos con antecedentes familiares de suicidio consumado tenían entre 1.9 a 3.4 veces más riesgo de cometer un IS, el cual fue mayor al observado en aquellos individuos con familiares con IS que presentaron una probabilidad de 1.8 a 1.9 veces más de realizar la misma conducta.

Estudios en gemelos

Clásicamente, los gemelos se han utilizado como punto de partida para el análisis valorativo de la influencia del genotipo y del ambiente en la expresión fenotípica de caracteres de herencia compleja en el ser humano. Existen dos tipos de gemelos: los monozigóticos y los dicigóticos. Los primeros surgen como consecuencia de la división de un solo cigoto en dos, en un momento muy temprano

del desarrollo embrionario. Consiguientemente ambos hermanos gemelos presentan el mismo genotipo, y las diferencias que podamos observar entre ellos después del nacimiento se deberán a la influencia ambiental. Por el contrario, los gemelos dicigóticos surgen como consecuencia de la liberación simultánea de dos óvulos distintos en un mismo ciclo ovárico, y de su posterior fertilización por parte de dos espermatozoides distintos. Ello quiere decir que el grado de parecido genético entre los dos hermanos gemelos es en este caso el mismo que se puede encontrar entre dos hermanos cualesquiera. Las diferencias entre ambos serán debidas tanto a diferencias del genotipo como del ambiente. Este método de estudio se ha utilizado para determinar si los factores genéticos desempeñan un papel de cierta enfermedad; consiste en comparar la concordancia genética de un fenotipo entre gemelos monocigotos y dicigotos (Brent y Melhem, 2008; Voracek y Loibl, 2007). En general, una mayor tasa de concordancia en gemelos monozigóticos respecto a la de los gemelos dicigóticos, es considerada como evidencia en favor de una contribución importante de la varianza genética en la varianza fenotípica del carácter analizado (Wyszynski, 1998).

En un estudio realizado por Roy y colaboradores (1995) se observó que los gemelos monocigotos, presentan una concordancia genética del 38% de realizar un IS. En un segundo estudio realizado años después por Roy y Segal (2001) mostraron que la concordancia de suicidio en gemelos monocigotos era del 14.9%, mientras que en gemelos dicigóticos del 0.7%. Dichos datos elucidan que el IS tiene una relación genética.

Estudios de adopción

Los estudios de adopción crean un paradigma útil para los estudios de genética psiquiátrica. Los niños adoptados a una edad temprana tienen una relación genética con sus padres biológicos y una relación del medio ambiente con sus padres adoptivos. Por lo tanto, los estudios de adopción pueden determinar si las relaciones biológicas o adoptivas dan cuenta de la transmisión familiar de trastornos. Si los genes son importantes entonces la transmisión de la enfermedad debe ocurrir en la familia biológica, pero no en la familia adoptiva. Por el contrario, si la cultura, el aprendizaje social, u otras fuentes de transmisión ambiental causa la enfermedad, entonces la transmisión familiar de la enfermedad debe ocurrir en la familia adoptiva pero no en la familia biológica (Kollins, 2009).

El primer estudio de adopción en el suicidio fue realizado por Schulsinger y colaboradores (1979), el estudio comparó las tasas de suicidio entre los familiares biológicos y adoptivos de niños adoptados que se suicidaron (n=56) contra parientes biológicos y adoptivos de un grupo de control (n=56). Este estudio encontró una tasa seis veces mayor de suicidio en los familiares biológicos del suicidio frente a las de las personas adoptadas de control, y la ausencia de suicidio entre los parientes adoptivos de suicidio frente a los adoptados de control, lo cual soporta una genética en lugar de etiología ambiental. La tasa de suicidio fue mayor en los familiares biológicos de los adoptados suicidas, independientemente de que las personas adoptadas eran

pacientes psiquiátricos o no. Sin embargo, no fue posible determinar si la predisposición genética al suicidio era atribuible a la transmisión de los principales trastornos psiquiátricos.

Otro estudio realizado por Wender y colaboradores (1986), realizó una comparación de los familiares biológicos y adoptivos de individuos adultos que presentaban algún trastorno del estado de ánimo, los cuales se compararon con controles adoptados no afectados. Los resultados mostraron un incremento de 15 veces más suicidio entre los familiares biológicos de los adoptados con trastornos del estado de ánimo en comparación con los controles. Otro dato importante dado por esta investigación es el aumento del comportamiento suicida que se encontró en los familiares biológicos de los individuos afectados que cursaban con trastorno de límite de la personalidad, lo cual sugiere que tanto los rasgos impulsivos como agresivos pueden desempeñar un papel en la agregación familiar del comportamiento suicida.

Los estudios en familia, gemelos y adopción proporcionan evidencia de la existencia de una predisposición genética en el desarrollo de la conducta suicida y dado a que el comportamiento suicida es un rasgo complejo se considera que es el resultado de una combinación de numerosos factores ambientales y el efecto de múltiples genes (Ernst *et al.*, 2009).

Neurobiología de la conducta suicida

La gran mayoría de los estudios relacionados con la neurobiología del suicidio han sido desarrollados en individuos con suicidio consumado (Mann *et al.*, 2009). Los estudios *post-mortem* en cerebro y líquido cefalorraquídeo de individuos suicidas comparados con no suicidas, brindan información sobre los sistemas neurobiológicos implicados en la conducta suicida; como por ejemplo, diferentes tipos de neurotransmisores, deficiencias en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la acción de factores neurotróficos y la acción de las poliaminas. Los sistemas neurobiológicos pueden ser estudiados a diferentes niveles, tal como el fisiológico, bioquímico, genético y epigenético (Costanza *et al.*, 2014).

En cuanto a los sistemas de neurotransmisión que han sido mayormente involucrados con el IS y el suicidio consumado son el sistema serotoninérgico y dopaminérgico (Carballo *et al.*, 2009).

Alteraciones en el sistema serotoninérgico en el suicidio

Diversos estudios moleculares han sido realizados para buscar asociaciones entre los genes de las enzimas, los transportadores y las proteínas del receptor a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) las cuales son requeridas para la neurotransmisión sináptica. En estudios *post-mortem* se han mostrado niveles bajos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, metabolito secundario principal de la serotonina) 5-HIAA en los núcleos serotoninérgicos localizados en el tronco cerebral el fluido cerebroespinal (Arango *et al.*, 2003). Cabe destacar que el

primer estudio que involucra al sistema serotoninérgico con el IS fue el realizado por Asberg y colaboradores (1976), donde se asoció una baja concentración de 5-HIAA con IS violentos y con IS de alta letalidad. En un meta-análisis realizado por Mann y colaboradores (2006) muestran que individuos con TDM que presentan niveles de 5-HIAA en líquido cefaloraquídeo por debajo de la media tienen 4.5 veces más probabilidades de cometer un IS en comparación con individuos con TDM que presentan niveles superiores a la media. Cabe destacar que en los individuos con IS los niveles bajos de 5-HIAA se han asociado con un IS más violento y de mayor letalidad.

Por otra parte, estudios *post-mortem* con cerebros de víctimas de suicidio demostraron un menor número de 5-HTT en la corteza prefrontal, hipotálamo, corteza occipital y el tronco cerebral (Mann *et al.*, 1997). Además, se ha observado que existen alteraciones en la cinética de unión de diversos subtipos de receptores de serotonina en cerebros de víctimas de suicidio comparados con individuos no suicidas (Arango *et al.*, 2003; Costanza *et al.*, 2014; Mann y Currier, 2010).

Se han desarrollado investigaciones en las que se somete a individuos a retos con fenfluramina, la cual induce un incremento en la secreción de prolactina en la gente sana, pero se observa que en los individuos con IS de alto grado de letalidad el incremento de prolactina es mínimo. Debido a los resultados obtenidos en estas pruebas, algunos investigadores sugieren que existe una disfunción del sistema serotoninérgico en individuos con IS (Bondy *et al.*, 2006).

Alteraciones en el sistema dopaminérgico

Se cuenta con evidencia que implica la transmisión de dopamina en el suicidio. Existen estudios en los que se han reportado bajos niveles de ácido homovanílico (HVA, metabolito principal de la dopamina) en individuos con historia de conducta suicida. Además, se ha observado reducción de dopamina en los ganglios basales, lo cual se ha demostrado mediante los bajos niveles de ácido hidroxifenilacético, el cual es otro metabolito de la dopamina (Suda *et al.*, 2009). En estudios *post-mortem*, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de dopamina en regiones corticales y subcorticales de víctimas de suicidio comparadas con individuos controles (Cortanza *et al.*, 2014).

En el caso de los receptores de dopamina, se ha asociado el aumento de receptores de dopamina D2 con el riesgo a desarrollar suicidio en individuos que presentan antecedentes familiares de alcoholismo (Ernest *et al.*, 2009). Por otra parte, se ha observado una reducción significativa en el transporte de dopamina y el incremento de receptores D2 y D3 en la amígdala de sujetos con TDM que presentaron al menos un IS (Cortanza *et al.*, 2014).

Por último, se ha observado una reducción en la concentración de dopamina en el núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens de individuos con IS, individuos con IS que presentan TDM y en individuos con alta agresividad. (Ryding *et al.*, 2008; Sher *et al.*, 2006).

Alteraciones en el sistema noradrenérgico en el suicidio

El sistema noradrenérgico ha sido documentado en el suicidio y la depresión. Suicidas deprimidos muestran menor cantidad de neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus y una mayor cantidad de receptores corticales β_2 adrenérgicos. También, se ha asociado el IS con que la disminución de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG, metabolito secundario de la noradrenalina) en líquido cefalorraquídeo de individuos con TDM (Galfalvy *et al.*, 2009).

En estudios donde se relaciona la función noradrenérgica y rasgos psicopatológicos relacionados con la conducta suicida, se ha observado una correlación entre concentraciones altas de norepinefrina y mayores niveles de agresión; cabe destacar que aquellos individuos que presentaban una alta concentración de MHPG en líquido cefalorraquídeo se asociaron con una mayor hostilidad, en este mismo estudio se asoció a la depleción de catecolaminas con desesperanza en individuos con TDM con un tratamiento de inhibidores de la recaptura de norepinefrina (Mann, 2003).

Los estudios mencionados en los que se involucran a las vías de neurotransmisión catecolaminérgicas y teniendo en cuenta que tanto transportadores, receptores y enzimas necesarias para la síntesis de serotonina, dopamina y noradrenalina están reguladas por la expresión de génica, se tiene la base de que existen genes involucrados con el desarrollo de la conducta suicida. No es de sorprender que varios genes reportados de riesgo para el desarrollo de

esta conducta también estén asociados con el TDM, ya que suele coexistir con la conducta suicida (Mandelli y Serretti, 2013). Algunos de estos genes candidatos más frecuentemente asociados con el IS, por parte de la vía serotoninérgica, son el transportador de serotonina (Arango *et al.*, 2003), los receptores de serotonina (Turecki, 2007) y la triptófano hidroxilasa (Zhou *et al.*, 2005); mientras que por parte de la vía dopaminérgica se ha asociado el receptor a dopamina D2 (Suda *et al.*, 2009); y en el caso de las monoaminas se han asociado la monoamino oxidasa (Lung *et al.*, 2011) y la catecol-O-metiltransferasa (Baud *et al.*, 2007).

El transportador de Serotonina

El transportador de serotonina (5-HTT o SERT) es fundamental para el funcionamiento de la vía serotoninérgica, debido a que después de que la serotonina es liberada cuando ocurre la sinapsis en el cerebro, la neurona presináptica recaptura la serotonina por medio del 5-HTT para después degradarla o vesicularla formando piscinas de serotonina para su futuro reciclaje, finalizando así la acción de la serotonina en la neurotransmisión (Neves *et al.*, 2010).

El 5-HTT, contiene 630 aminoácidos, los cuales forman 12 α -hélices conectados por bucles intra y extra celulares, de los cuales el bucle formado entre la hélice III y IV se encuentra altamente glicosilado. Ambas terminales de la proteína NH₂ y COOH se encuentran en el citoplasma de las células presinápticas. (Kristensen *et al.*, 2011; Moya, 2013). El mecanismo mediante el cual el SERT se encarga de la recaptación de serotonina es mediante un proceso

dependiente de Na^+/Cl^- y K^+ , donde pasan al espacio sináptico uno o dos Na^+ y un Cl^- , lo cual permite la entrada de un K^+ y de una molécula de serotonina (Galbrielsen *et al.*, 2012).

Para algunos trastornos psiquiátricos como el trastorno de ansiedad generalizada, TDM y trastorno obsesivo compulsivo este transportador es el principal blanco terapéutico, esto debido a que los dos grupos principales de antidepresivos, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina actúan sobre dicha proteína (Antypa *et al.*, 2013).

El gen del transportador de serotonina pertenece a la familia de genes SLC6 (familia de transportador de solutos 6 miembro 4: *SLC6A4*) y fue mapeado en el brazo largo del cromosoma 17, en la región 17q11.2. En este gen se identificó un polimorfismo en la región promotora llamado 5-HTTLPR (*Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region*), el cual está caracterizado por la delección/inserción de un fragmento de 44 pares de bases en la región reguladora 5', el cual da como resultado dos alelos, una forma corta (S), dada por la delección y una variante larga (L) determinada por la inserción (Lesch *et al.*, 1996). El alelo S ha sido asociado con dos o tres veces menos eficiencia en la transcripción del gen comparado con el alelo L (Heils *et al.*, 1996). De igual manera, la forma homocigota S/S esta asociada con una baja eficiencia transcripcional y menor expresión del transportador comparadas con la forma homocigota L/L, mientras que el genotipo heterocigoto se ha asociado a un nivel de expresión medio (Arango *et al.*, 2003).

Existe una amplia controversia sobre la asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y la conducta suicida; muchos estudios demuestran que el alelo S se encuentra asociado con la conducta suicida, en particular con la conducta suicida impulsiva/agresiva, el suicidio cometido de forma violenta (Bondy *et al.*, 2000; Courtet *et al.*, 2001). Además, en dos estudios de meta-análisis confirman que el alelo S puede estar implicado en el IS y en el suicidio consumado, aportando también información sobre algunos rasgos psicopatológicos asociados con dicha conducta, tales como la agresividad y la impulsividad (Clayden *et al.*, 2012; Li y He, 2007).

Resulta interesante mencionar, que se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) dentro de la variante 5-HTTLPR, caracterizado por el cambio de una A→G en el sexto nucleótido dentro de las primeras dos repeticiones del fragmento insertado que define al alelo L, definiendo dos alelos, L_A y L_G (rs25531), que con el alelo S forman un locus trialélico (5-HTTLPR/rs25531) (Nakamura *et al.*, 2000). Hu y colaboradores (2006) realizaron estudios de transfección en una línea celular RN46A, la cual está derivada del núcleo del rafe; en las cuales se les transfirieron los alelos S, L_G y L_A, mostrando que el alelo L_G tiene una actividad transcripcional muy similar a la que tiene el alelo S. Este estudio también mostró que el decremento en la actividad transcripcional era debido a que el alelo L_G genera un sitio de unión a un factor de transcripción tipo AP2, que funciona como un represor.

A pesar de que el 5-HTTLPR es uno de los polimorfismos más analizados en la conducta suicida, los reportes relacionados con el modelo trialélico 5-

HTTLPR/rs25531 y la conducta suicida son escasos. Algunos investigadores asocian los alelos S y L_G con un incremento en la incidencia del IS (Caspi *et al.*, 2003; Cicchetti *et al.*, 2007), mientras que otros grupos asocian el IS con el alelo L_A (Hung *et al.*, 2011; Shinozaki *et al.*, 2013).

Receptores de Serotonina

Aproximadamente se han identificado 13 receptores implicados en la neurotransmisión serotoninérgica; los cuales son divididos dentro de diferentes clases (del 5-HT₁ al 5-HT₇) dependiendo de sus respuestas farmacológicas a ligandos específicos, secuencias genéticas y la unión a segundos mensajeros en las vías de señalización (Antypa *et al.*, 2013).

Los receptores 5-HT₁ se subdividen en varios subtipos funcionales como 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (antes 5-HT_{1Dβ}) y 5-HT_{1D} (antes 5-HT_{1Dα}); los cuales están acoplados negativamente a la adenilato ciclasa (Sánchez *et al.*, 2009). El receptor 5-HT_{1B} pertenece a una familia importante de autoreceptores de serotonina que incluye más de 20 subtipos basados en su farmacología y sus propiedades bioquímicas. Dichos receptores se encuentran ampliamente distribuidos en las terminales presinápticas y postsinápticas de los ganglios basales, el hipocampo y otras regiones de la corteza, dichos receptores median la liberación de la serotonina en el espacio sináptico (Cao *et al.*, 2013).

El gen del receptor a serotonina 5-HT_{1Dβ} fue mapeado en 6q13-q15, el cual cuenta con solo un exón (Kiyohara y Kouichi, 2009). Uno de los polimorfismos

más estudiados es el rs6297 el cual se caracteriza por un cambio de una G por una A en el nucleótido 1180 en la región 3' no traduccional (Cigler *et al.*, 2001).

En un estudio realizado por Sanders y colaboradores (2001) se observó por medio de estudios de transfección que aquellas construcciones portadoras del alelo G no mostraban deficiencias en la transcripción del gen. Por otra parte, Conner y colaboradores (2010) observaron asociación del ser portador de este alelo G y tener un efecto protector para la dependencia de heroína; este estudio también mostró que los individuos del género masculino dependientes a heroína y portadores del alelo A mostraron asociación con un aumento en la agresividad y la hostilidad. Cabe destacar que el polimorfismo rs6297 no ha sido estudiado con el IS pero existen estudios previos en los que se ha asociado al gen con el IS por medio del análisis de otros SNP's (Baud, 2005; McGrirr y Turecki, 2007).

Triptófano hidroxilasa

La triptófano hidroxilasa (TPH) es una enzima que está involucrada en la síntesis de serotonina; ya que convierte el aminoácido triptófano a 5-hidroxi-triptófano, el cual es después descarboxilado para la formación de serotonina. La función principal de la TPH es la generación de serotonina periférica; esta enzima se expresa principalmente en las células del intestino, en la glándula pineal y en menor frecuencia en el cerebro (Arango *et al.*, 2003).

Se identificó una nueva isoforma específica del cerebro, la cual ha sido denominada triptófano hidroxilasa 2 (*THP2*). La TPH2 es una enzima encargada

de la síntesis de serotonina, específicamente en neuronas y se expresa preferencialmente en el núcleo del rafe y en neuronas periféricas mientéricas en el intestino (Grohmann *et al.*, 2010).

El gen que la codifica fue localizado en el cromosoma 12q21, cuenta con 11 exones y 10 intrones (Ke *et al.*, 2006). En su región promotora reguladora 5' cuenta con un polimorfismo denominado rs4570625 el cual se caracteriza por el cambio de una G por una T en la base número -703 (Mouri *et al.*, 2009).

Estudios realizados por Inove y colaboradores (2010) muestran que aquellos individuos portadores del alelo T son asociados con volúmenes menores de la amígdala y el hipocampo. Zhou y colaboradores (2005) muestran en sus estudios, una mayor frecuencia del genotipo GG en individuos con IS y TDM al compararlos con un grupo sin IS y TDM. Sin embargo, en un meta-análisis realizado por Gao y colaboradores (2012) se observa que existe asociación entre el ser portador del alelo T y el TDM.

Receptores de Dopamina

Los receptores de dopamina se clasifican en dos familias las cuales están acopladas a proteínas G. Los receptores a dopamina se clasifican en dos tipos, el tipo D1 (D1 y D5), los cuales se caracterizan principalmente por ser activadores de la adenilato ciclasa y los de tipo D2 (D2, D3 y D4) que son inhibidores de la adenilato ciclasa. Otras características importantes entre los diversos tipos de receptores de dopamina que podemos mencionar son sus propiedades

farmacológicas, su transducción de señales y organización genómica (Kiyohara y Kouichi, 2009).

El gen del receptor a dopamina D2 (*DRD2*), se encuentra mapeado en 11q23, y está constituido por siete exones y seis intrones. En el gen *DRD2* se han caracterizado diversos polimorfismos, uno de ellos es el rs6275 el cual se localiza en el séptimo exón y se caracteriza por el cambio de una C por una T en la base número 939, este cambio da como resultado una sustitución silenciosa ya que cualquiera de las dos presentaciones da como resultado una histidina (Mandelli y Serretti, 2013). A pesar de que se trata de una sustitución silenciosa, no se debe de excluir una consecuencia funcional; se ha observado que el alelo T del rs6275 y el alelo T rs6267 segregan en conjunto (Doehring *et al.*, 2009). Se ha sugerido en que el alelo T del rs6267 (Pro319Pro) podría estar involucrado con alteraciones en el proceso de plegado y disminución de la estabilidad del RNAm y de la regulación en la expresión del receptor D2 inducida por dopamina (Duan *et al.*, 2003). Mientras que en un estudio realizado por Sarkar y colaboradores (1991), el ser portador del alelo C del rs6275 se asocia a una mayor expresión del gen.

En estudios de epidemiología genética realizados en el polimorfismo rs6275 se ha asociado el ser portador del alelo C y del genotipo CC con alcoholismo (Chen *et al.*, 1997), migraña con aura, TDM y ansiedad (Peroutka *et al.*, 1998) y con esquizofrenia (Monakhov *et al.*, 2008). Cabe destacar que el polimorfismo rs6275 no ha sido analizado en el IS, pero el gen ha sido asociado en esta

conducta por otros autores por medio del análisis con otros polimorfismos (Johann *et al.*, 2005; Mandelli y Serretti, 2013; Suda *et al.*, 2009).

Catecol-o-metiltransferasa

La catecol-o-metiltransferasa (COMT) es la enzima encargada de los primeros pasos en la degradación de las catecolaminas. Este proceso es llevado a cabo mediante la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina, utilizando como sustrato fisiológico la dopamina, norepinefrina y adrenalina (Pivac *et al.*, 2011).

El gen *COMT* es localizado en el cromosoma 22q11.1-11.2, contiene seis exones y cinco intrones, dicho gen puede generar dos isoformas, una de 1.3 kb y el otro es de 1.5 kb. La mayoría de los tejidos expresan ambos transcritos pero solo el transcrito largo es realmente detectable. El gen *COMT* contiene numerosos elementos de respuesta a estrógenos, donde el estradiol se ha observado que regula negativamente su expresión en cultivos celulares (Tunbridge *et al.*, 2006; Pivac *et al.*, 2011).

Existe un polimorfismo funcional del gen *COMT* denominado rs4680, en el cual se observa una sustitución en el codón 158 que resulta en un cambio de aminoácido de valina (Val) a metionina (Met). El alelo Met ha sido asociado con una baja actividad enzimática respecto al alelo Val. En un estudio realizado por Baud y colaboradores (2007), se observó que las células transfectadas con el

genotipo Met/Met mostraban una reducción de tres a cuatro veces la actividad enzimática en comparación con las células homocigotas del alelo Val.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios en los cuales se investiga la asociación entre el polimorfismo rs4680 con la conducta suicida. Algunas investigaciones apuntan que el alelo Val está relacionado con individuos con IS (Baud *et al.*, 2007); mientras otros grupos de investigación lo asocian con el alelo Met (Kia *et al.*, 2007). Un meta-análisis realizado por Calati y colaboradores (2011) concluye que el polimorfismo rs4680 no está involucrado con el IS; sin embargo, se sugiere que podría estar implicado en la modulación de algunos rasgos de la personalidad relacionados con la conducta suicida, como lo son la agresividad y la ira.

La monoamina oxidasa A

El gen de la monoamina oxidasa A (MAOA) fue mapeado en Xp21-p11 y codifica para una enzima mitocondrial que tiene una función importante en la degradación de monoaminas del sistema nervioso central y periférico. La MAOA oxida aminas tales como la serotonina, epinefrina y norepinefrina; la baja actividad de esta enzima se ha asociado con altos niveles de estos neurotransmisores en el cerebro. En ratones knockout del gen MAOA se ha observado un desbalance en la síntesis de serotonina y norepinefrina, lo que se ha asociado con un incremento en la agresividad (Antypa *et al.*, 2013).

El gen *MAOA* está constituido por 15 exones y 14 intrones, en su región promotora contiene un polimorfismo el cual es identificado como un VNTR o número variable de repeticiones en tándem, de una secuencia de 30 pares de bases, que se repiten 3, 3.5, 4 y 5 veces, definiendo a los alelos 3R, 3.5R, 4R y 5R. Estos alelos se han asociado con diferente actividad transcripcional, que a su vez resultan en diferentes niveles de la expresión de la *MAOA*. Los alelos de 3.5R y 4R se han asociado con altos niveles en la expresión de la enzima y se les conoce como alelos de alta actividad, los cuales se han reportado asociados con individuos que presentan altos niveles de agresividad, en comparación con los alelos 3R y 5R considerados de baja actividad, donde se ha observado que los individuos portadores de estos alelos poseen menores niveles de agresividad y una mayor capacidad de respuesta a la serotonina en el sistema nervioso central (Lung et al., 2011).

Se ha observado la baja expresión del gen *MAOA* se asocia con IS y suicidios consumados de mayor agresividad preferentemente en hombres con y sin TDM (Huang et al., 2004). Por otra parte, los alelos de alta actividad, principalmente el alelo 4R, se ha asociado con individuos del género masculino que presentan IS y TDM (Lung et al., 2011; Zalsman et al., 2011). Sin embargo, un meta-análisis realizado por Hung y colaboradores (2012) concluye que no existe asociación entre el IS y este polimorfismo, pero destacan que el alelo 4R se encuentra relacionado con rasgos psicopatológicos como la agresión, y el TDM.

Teniendo en cuenta al IS como una conducta compleja, un solo gen no puede ser el causal de este fenotipo, por lo cual, se propone que la interacción de varios genes que individualmente, tienen efectos pequeños sobre el desarrollo de este comportamiento (Hu et al., 2006; Calati et al., 2011). Aunque existen diversos genes asociados con el IS, la mayoría de las investigaciones, realizan estudios de asociación de un solo gen. En general los estudios que involucran al IS concluyen que se deberían de analizar varios genes que en conjunto estén involucrados en las vías serotoninérgica y dopaminérgica, frecuentemente asociadas con el IS (Baud et al., 2007; Suda et al., 2009; Lung et al., 2011).

JUSTIFICACIÓN

El IS presenta una alta tasa de mortalidad a nivel mundial y en México se han disparado las tasas de suicidio hasta en un 275% siendo el grupo de adolescentes los más afectados; el IS es un fenotipo heterogéneo, en parte por la comorbilidad con trastornos psiquiátricos, principalmente el TDM y la relación que presenta con rasgos psicopatológicos como la agresividad. Además, existe evidencia obtenida por parte de estudios en familias, gemelos y adopción que muestran la alta heredabilidad del IS. Por otra parte, los estudios de neurobiología del IS han propuesto genes candidatos para el desarrollo del IS; con los genes candidatos se han realizado estudios de asociación con el IS, cabe destacar que la mayoría de los estudios de asociación analizan solo un gen candidato; sin embargo,

tomando en cuenta que es un fenotipo complejo, se ha sugerido que es el resultado del efecto pequeño de diversos genes.

Por lo anterior, para este estudio se propone analizar diferentes genes candidatos del sistema serotoninérgico y dopaminérgico que se suigiere en conjunto estén involucrados en el desarrollo del IS.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los polimorfismos de genes de los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico en adolescentes mexicanos con IS?

HIPÓTESIS

Variantes polimórficas de los genes *SLC6A4*, *5-HT_{1Dβ}*, *MAOA*, *TPH*, *COMT* y *DRD2* se encuentran asociados con el IS en adolescentes mexicanos que cursen con TDM.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe asociación entre los polimorfismos de los genes *SLC6A4*, *5-HT_{1Dβ}*, *TPH2*, *DRD2*, *COMT* y *MAOA* en adolescentes mexicanos con IS con y sin TDM.

Objetivos particulares

1. Determinar la asociación de los alelos de riesgo de cada gen en adolescentes con TDM con y sin IS comparado con individuos controles.
2. Analizar la presencia de epistasis entre los genes analizados y el IS.
3. Determinar si los pacientes portadores de los alelos de riesgo presentan una mayor agresividad dado el tipo de método suicida utilizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción de los pacientes

La muestra estuvo conformada por adolescentes de 12 a 17 años con diagnóstico de TDM, que fueron captados en el área de urgencias, consulta externa y hospitalización del Hospital Psiquiatrico Infantil Juan N. Navarro, los cuales cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico principal de TDM con y sin antecedentes IS sin importar otras comorbilidades.
2. Que aceptaran participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento informado.
3. Que fueran mexicanos de nacimiento y ascendencia.

Criterios de exclusión

1. Que su diagnóstico principal fuera otro distinto a TDM.
2. Pacientes cuyos padres no aceptaran voluntariamente la participación de su hijo.
3. Que cursaran con alguna condición médica que pudiera condicionar cambios conductuales o pusiera en riesgo su salud.

Controles

Las muestras fueron obtenidas del banco de DNA genómico del Departamento de Farmacogenética del I.N.P.R.F.M., las cuales procedieron de individuos mayores de 26 años en adelante, que mediante una entrevista psiquiátrica no presentaron problemas psiquiátricos.

Además, de que solo para el polimorfismo rs4680/COMT se tomaron controles de adolescentes psiquiátricamente sanos derivados del estudio de Martínez y colaboradores (2013).

Descripción del instrumento K-SADS-PL

El instrumento se denomina *Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children-present and lifetime version* (K-SADS-PL), fue adaptado del K-SADS-P, e implementado por William Chambers y Joaquin Puig-Antich. Dicho instrumento es una entrevista diagnóstica semi-estructurada, la cual evalúa episodios

actuales y pasados de psicopatologías en niños y adolescentes de acuerdo a los criterios del DSM-III R y DSM-IV.

En México esta escala fue validada por Ulloa y colaboradores (2006), donde se evaluaron a 40 pacientes de 6 a 17 años de tres instituciones públicas de atención psiquiátrica. Se realizó la traducción al español, la retraducción al inglés y la adaptación de la entrevista. Las entrevistas fueron grabadas y calificadas por tres evaluadores independientes; obteniendo como resultado coeficientes Kappa de buenos a excelentes para TDM ($\kappa=0.76$), trastornos ansiosos ($\kappa=0.84$), TDAH ($\kappa=0.9$) y trastorno disocial ($\kappa=1$), lo cual hace a la prueba altamente confiable.

Procedimiento

Los individuos incluidos en el estudio fueron clasificados en tres grupos; pacientes con IS ($n=63$), pacientes sin IS ($n=134$) e individuos controles ($n=300$). A los pacientes, una vez que aceptaron participar en el estudio, se les aplicó el instrumento K-SADS-PL.

Para la obtención de DNA genómico se obtuvo una muestra sanguínea (aproximadamente 7 ml) de cada individuo en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante. La muestra se mantuvo a 4°C hasta su procesamiento. Se extrajo DNA genómico a partir de linfocitos, el cual fue disuelto en una concentración apropiada de amortiguador Tris-EDTA y se almacenaron a -20°C hasta su uso.

Genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4

Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de punto final, se llevó a cabo la amplificación del 5-HTTLPR en un volumen de reacción de 12.5 μL , la cual contuvo 2.875 μL de agua para PCR, 6.25 μL de enzima de restricción 2x Kappa Hifi Hot Start Ready Mix, 0.375 μL de cada primer (forward 5'-ATG CCA GCA CCT AAC CCC TAA TGT-3' y reverse 5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3'), 0.625 μL de DMSO al 100% y 2 μL de DNA genómico (100 ng).

El método de la reacción consiste en un paso inicial de desnaturalización de 5 minutos a 95°C para la activación de la DNA polimerasa, seguido por 40 ciclos constituidos por 20 s a 98°C (desnaturalización), 15 s a 65°C (alineación con el cebador) y 15 s a 72°C (elongación de la cadena), después de los ciclos un paso de 5 min a 72°C para asegurar la elongación completa de las cadenas de DNA genómico, como paso final se dejan un tiempo indefinido a 25°C para conservar la reacción.

Los productos de la PCR fueron separados por electroforesis en geles de agarosa al 2% y visualizados con luz UV después que se realizó la tinción con bromuro de etidio.

Genotipificación del polimorfismo rs25531 del gen SLC6A4

La genotipificación de esta región se realizó por el método PCR en tiempo real mediante discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 7 μL la cual contuvo 2.5 μL de TaqMan Master Mix, 2.367 μL de

agua para PCR, 0.125 μ L de sonda TaqMan (ensayo diseñado C_4331349) y 2 μ L de DNA genómico (100 ng).

La reacción fue llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system con el software SDS v2.1 de Applied Biosystems. La fase de pre-lectura consistió en 2 minutos a 50°C, la fase de mantenimiento fue de 10 minutos a 95°C, en la fase de ciclos, para la alineación la primera etapa fue de 0.15 s a 96°C y la segunda (fase de elongación) fue de 1.50 minutos a 62.15°C por 50 ciclos, por último para la post-lectura de la PCR fue de 1.50 minutos a 62.15°C. El análisis mediante discriminación alélica fue llevado a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

Genotipificación de los polimorfismos rs6297/5-HT_{1DB}, rs4570625/TPH2, rs6275/DRD2 y rs4680/COMT.

La genotipificación de estas regiones se realizó por medio de PCR en tiempo real mediante discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción fue de 7 μ L, las cuales contuvieron 2.5 μ L de TaqMan Master Mix, 2.367 μ L de agua para PCR, 0.125 μ L de sonda TaqMan dependiendo el polimorfismo analizado (Tabla 2) y 2 μ L de DNA genómico (100 ng).

Las reacciones se realizaron con el equipo 7500 real time PCR system con el software SDS v2.1 de Applied Biosystems. La fase de pre-lectura consistió en 2 minutos a 50°C, la fase de mantenimiento fue de 10 minutos a 95°C, en fase de ciclos, para la alineación, las condiciones fueron 0.15 s a 95°C y para la elongación

fue de 1 minuto a 60°C por 40 ciclos, por último para la post-lectura de la PCR fue de 1 minuto a 60°C. El análisis mediante discriminación alélica fue llevado a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

Tabla 2. Sondas TaqMan utilizadas en los ensayos de PCR en tiempo real.

GEN	POLIMORFISMO	LOCALIZACIÓN	ENSAYO
<i>SLC6A4</i>	rs25531	Promotor	C_4331349
<i>5-HT_{1Dβ}</i>	rs6297	3'no traduccional	C_2523535_20
<i>TPH2</i>	rs4570625	Promotor	C_226207_10
<i>DRD2</i>	rs6275	Exon 7	C_2601173_20
<i>COMT</i>	rs4680	Exon 4	C_25746809.50

Genotipificación del polimorfismo uVNTR del gen MAOA

El análisis se llevó a cabo por medio de PCR de punto final, la amplificación de las VNTR se realizó en un volumen de reacción de 12.5 µL, la cual contuvo 1.25 µL de buffer para PCR, 1.25 µL de dNTP's, 8.7 µL de agua para PCR, 0.125 µL de cada primer (forward 5'-ACA GCC TGA CCG TGG AGA AG-3' y reverse 5'-GAA CGG ACG ACG CTC CAT TCG GA-3'), enzima de restricción Dream Taq 0.05 µL y 2 µL de DNA genómico (100 ng).

El método de la reacción consiste en un paso inicial de desnaturalización de 4 minutos a 95°C para la activación de la DNA polimerasa, seguido por 35 ciclos constituidos por 1 minuto a 95°C (desnaturalización), 1 minuto a 63°C

(alineación con el cebador) y 20 s a 72°C (elongación de la cadena), después de los ciclos un paso de 10 minutos a 72°C para asegurar la elongación completa de las cadenas de DNA genómico, como paso final se dejan un tiempo indefinido a 4°C para conservar la reacción.

Los productos de la PCR fueron separados por electroforesis en geles de agarosa al 2.5% y visualizados con luz UV después que se realizó la tinción con bromuro de etidio.

Clasificación de la agresividad

La agresividad fue definida indirectamente con base a la clasificación propuesta por Placidi y colaboradores (2001), la cual lo define dependiendo del método de IS que fue utilizado por el sujeto. Los individuos no agresivos fueron aquellos cuyo método fue la ingesta de medicamentos y cortes en antebrazos y autolesiones; mientras que los individuos clasificados como agresivos fueron aquellos que realizaron ahorcamiento.

Análisis estadístico

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada (X^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

En el caso del análisis de asociación de los genotipos y alelos de riesgo entre los grupos y para analizar la agresividad y la portación de los alelos de

riesgo en el IS, se realizaron pruebas de Chi Cuadrada (X^2) en tablas de contingencia de 2x2, 2x3 y 2x6, utilizando el programa Epidat versión 3.1.

El análisis de epistasis se llevó a cabo mediante el uso del programa MDR (*Multifactor Dimensionality Reduction*), el cual es un modelo no paramétrico libre de datos alternativos para regresiones logísticas, el cual se encarga de detectar y caracterizar interacciones no lineales entre genes de efecto discreto y su asociación con un fenotipo de interés, que en este caso es el IS.

Con el programa MDR no se calculan parámetros y no asume algún modelo genético. El objetivo de MDR es encontrar una combinación de atributos asociados con el fenotipo mediante el estudio de casos/controles tratando de reducir al mínimo el número de individuos mal clasificados. Ubica todos los genotipos en grupos de alto o bajo riesgo, pasando con esto los atributos a una única dimensión correspondiente al factor de riesgo. El MDR forma una hipótesis contando la frecuencia de diversas combinaciones de genes dentro de la muestra de entrenamiento, lo cual es análogo al funcionamiento de un clasificador bayesiano. Cabe destacar que este modelo bioinformático fue realizado para analizar muestras pequeñas, lo cual corresponde con nuestra muestra de trabajo (Moore *et al.*, 2006).

En todos los datos analizados se fijó un nivel de significancia estadística con una $p \leq 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (De Roy, 2004). El protocolo cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 197 adolescentes con TDM, los cuales se estratificaron en dos grupos, en el primero se incluyeron los pacientes con IS y en el segundo se encuentran los pacientes sin IS. En la tabla 3 se muestra la distribución de la muestra por género.

Tabla 3. Distribución por género de los pacientes

Género	IS	Sin IS
Mujeres (n=128)	49 (38%)	79 (62%)
Hombres (n=69)	14 (20%)	55 (80%)

El 23% de los pacientes (n=46) tuvieron TDM como único diagnóstico, el 77% presentaron de 1 hasta 4 trastornos comórbidos (Tabla 4). Los trastornos comórbidos que fueron presentados con mayor frecuencia fueron distimia (28%), trastorno oposicionista desafiante (20%), trastorno de ansiedad generalizada y

trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ambos con 19%) de acuerdo con la aplicación de la escala K-SADS-PL.

Se clasificó a los pacientes con IS con base en el grado de letalidad en tres grupos, de baja letalidad (ingesta de medicamentos), media (autolesiones y cortes en antebrazos) y alta letalidad (ahorcamiento) (Tabla 5).

Tabla 4. Número de trastornos comórbidos en los pacientes.

Número de trastornos comórbidos	Número de pacientes afectados n (%)
Cero	46 (23.0)
Uno	85 (42.5)
Dos	54 (27.0)
Tres	11 (5.5)
Cuatro	4 (2.0)

Tabla 5. Letalidad del IS por género.

Letalidad	Mujeres	Hombres
Baja (Ingesta de medicamentos)	31	7
Media (Cortes en antebrazos y autolesiones)	14	4
Alta (Ahorcamiento)	4	3

Análisis genético

El grupo control (n=300) fue obtenido de muestras procedentes del banco de DNAg del laboratorio de Farmacogenética del I.N.P.R.F.M. para los polimorfismos de los genes *SLC6A4*, *5-HT_{1B}*, *TPH2*, *DRD2* y *MAOA*. En el caso del grupo control para el gen *COMT*, consto de 300 individuos pero el grupo fue formado por 93 individuos del banco de DNA genómico del laboratorio de Farmacogenética del I.N.P.R.F.M., los otros 207 individuos fueron obtenidos de la muestra reportada por Martínez y colaboradores (2013).

El poder de nuestra muestra para una frecuencia del alelo menor de 0.42, un modelo de herencia aditiva y una prevalencia del intento suicida del 9%, fue de 0.99.

Polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4

El polimorfismo 5-HTTLPR se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) ($X^2=0.1941$, 1gl, $p=0.6594$).

La comparación de las frecuencias de genotipos y alelos entre los pacientes con IS y sin IS, no mostraron diferencias significativas ($X^2=0.7316$, 2gl, $p=0.6936$; $X^2=0.0811$, 1gl, $p=0.7758$). En el caso de la comparación entre el grupo control y pacientes totales se observó diferencia significativa tanto en genotipos ($X^2=8.2032$, 2gl, $p=0.0165$) como en alelos ($X^2=8.3324$, 1gl, $p=0.0039$). En la Tabla 6, se muestran las frecuencias de los genotipos y alelos del polimorfismo 5-HTTLPR en la muestra total y dividida por género.

El análisis por género mostró que en el caso de las mujeres no existió diferencia significativa entre las pacientes con y sin IS ($X^2=2.0434$, 2gl, $p=0.3600$; $X^2=0.7193$, 1gl, $p=0.3964$); así mismo, en el caso de los individuos masculinos ($X^2=0.8801$, 2gl, $p=0.6440$; $X^2=0.4665$, 1gl, $p=0.4946$).

Tabla 6. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo 5-HTTLPR del gen *SLC6A4*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	SS	SL	LL	S	L
IS (n=63)	27 (0.43)	25 (0.40)	11 (0.17)	79 (0.63)	47 (0.37)
Mujeres (n=49)	21 (0.43)	18 (0.37)	10 (0.20)	60 (0.61)	38 (0.39)
Hombres (n=14)	6 (0.43)	7 (0.50)	1 (0.07)	19 (0.68)	9 (0.32)
Sin IS (n=134)	56 (0.42)	60 (0.45)	18 (0.13)	172 (0.64)	96 (0.36)
Mujeres (n=79)	35 (0.44)	35 (0.44)	9 (0.12)	105 (0.66)	53 (0.34)
Hombres (n=55)	21 (0.38)	25 (0.46)	9 (0.16)	67 (0.61)	43 (0.39)
Total (n=197)	83 (0.42)	85 (0.43)	29 (0.15)	251 (0.64)	143 (0.36)
Mujeres (n=128)	56 (0.44)	53 (0.41)	19 (0.15)	165 (0.64)	91 (0.36)
Hombres (n=69)	27 (0.39)	32 (0.46)	10 (0.15)	86 (0.62)	52 (0.38)
Controles (n=300)	91 (0.30)	145 (0.48)	64 (0.22)	327 (0.54)	273 (0.46)
Mujeres (n=152)	45 (0.29)	77 (0.51)	30 (0.20)	167 (0.55)	137 (0.45)
Hombres (n=148)	46 (0.31)	68 (0.46)	34 (0.23)	160 (0.54)	136 (0.46)

Polimorfismo rs25531 del gen *SLC6A4*

Resulta importante mencionar que este polimorfismo se encuentra únicamente dentro del alelo L del polimorfismo 5-HTTLPR, por lo que solo las muestras de los pacientes portadores de dicha variante fueron genotipadas; de tal manera que se analizó el SNP rs25531 en 36 pacientes con IS, 76 sin IS y 209 controles. El polimorfismo rs25531 del gen *SLC6A4* se encontró en EHW ($X^2=0.0547$, 1gl, $p=0.8149$).

En el análisis de las frecuencias de genotipos y alelos, la comparación entre individuos con y sin IS no mostró diferencia significativa ($X^2=0.0020$, 2gl, $p=0.9644$; $X^2=0.0020$, 1gl, $p=0.9644$). Mientras que el análisis entre los individuos controles y totales tampoco mostró diferencias significativas ($X^2=0.1028$, 1gl, $p=0.7885$; $X^2=0.1010$, 1gl, $p=0.7506$). En la Tabla 7, se muestra la frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs25531 en los grupos estudiados.

Cuando se realizó el análisis por géneros entre los grupos con y sin IS, no se observó diferencias entre las mujeres ($p=0.3889$; $X^2=0.0500$, 1gl, $p=0.8100$), ni en el caso de los hombres ($p=0.6359$; $X^2=0.0320$, 1gl, $p=0.8500$).

Tabla 7. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs25531 del gen *SLC6A4*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	AA	AG	GG	A	G
IS (n=36)	35 (0.97)	1 (0.03)	0	71 (0.99)	1 (0.01)
Mujeres (n=28)	27 (0.96)	1 (0.04)	0	55 (0.98)	1 (0.02)
Hombres (n=8)	8 (1)	0	0	16 (1)	0
Sin IS (n=76)	74 (0.97)	2 (0.03)	0	150 (0.99)	2 (0.01)
Mujeres (n=44)	44 (1)	0	0	88 (1)	0
Hombres (n=32)	30 (0.94)	2 (0.06)	0	62 (0.97)	2 (0.03)
Total (n=112)	109 (0.97)	3 (0.03)	0	221 (0.99)	3 (0.01)
Mujeres (n=72)	71 (0.99)	1 (0.01)	0	143 (0.99)	1 (0.01)
Hombres (n=40)	38 (0.95)	2 (0.05)	0	78 (0.97)	2 (0.03)
Controles (n=209)	201 (0.96)	9 (0.04)	0	410 (0.98)	8 (0.02)
Mujeres (n=107)	101 (0.94)	6 (0.06)	0	208 (0.97)	6 (0.03)
Hombres (n=102)	100 (0.98)	3 (0.02)	0	202 (0.99)	2 (0.01)

Modelo trialélico del polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531

En el caso de este modelo, se conjuntaron tanto los datos de los polimorfismos 5-HTTLPR y rs25531. En dos de los pacientes del grupo sin IS, no se obtuvieron los genotipos del rs25531.

Cuando se llevó a cabo la comparación entre los grupos con y sin IS, no existió diferencia significativa ($X^2=0.9085$, 3gl, $p=0.8234$; $X^2=0.1591$, 2gl, $p=0.9235$). Aunque cuando se llevó a cabo la comparación entre los pacientes totales y el grupo control, si se observó diferencia significativa tanto para la frecuencia de genotipos como en la frecuencia de alelos ($X^2=14.1428$, 4gl, $p=0.0069$; $X^2=11.8221$, 2gl, $p=0.0027$). Las frecuencias de los genotipos y de los alelos de los grupos generales y por género se muestran en la Tabla 8.

En el caso de las comparaciones por género, las frecuencias de genotipos y alelos en mujeres no mostraron diferencias significativas en los pacientes con y sin IS ($X^2=3.0914$, 3gl, $p=0.3777$; $X^2=2.1741$, 2gl, $p=0.3372$). Del mismo modo, los individuos del género masculino, tampoco mostraron asociación entre los grupos con y sin IS ($X^2=0.7953$, 3gl, $p=0.8506$; $X^2=0.7243$, 2gl, $p=0.6962$).

El análisis también se llevó a cabo dependiendo de los niveles de expresión del alelo, clasificándolos de la siguiente manera: Baja expresión: S/S, S/L_G y L_G/L_G; expresión intermedia: S/L_A y L_A/L_G; y expresión alta: L_A/L_A.

Cuando se realizó la comparación de los grupos con y sin IS no se observó asociación entre genotipos ni por alelos ($X^2=0.8912$, 2gl, $p=0.6404$; $X^2=0.1550$, 1gl,

p=0.6938). Sin embargo, cuando se realizó la comparación entre los pacientes totales y los controles, se observó una tendencia hacia la significancia por genotipos y asociación en el análisis por alelos ($X^2=5.9684$, 2gl, p=0.0506; $X^2=6.1455$, 1gl, p=0.0132, respectivamente) (Tabla 9).

En el análisis por género, no se obtuvo diferencia significativa entre los grupos con y sin IS en mujeres ($X^2=1.2530$, 2gl, p=0.5345; $X^2=0.4687$, 1gl, p=0.4936) y en hombres ($X^2=0.2328$, 2gl, p=0.8901; $X^2=0.1350$, 1gl, p=0.7133).

Tabla 8. Frecuencia de genotipos y alelos del modelo trialélico 5-HTTLPR/rs23531 del gen *SLC6A4*.

General	Frecuencia de genotipos						Frecuencia de alelos		
	SS	SL _A	SL _G	L _A L _A	L _A L _G	L _G L _G	S	L _A	L _G
IS (n=63)	27 (0.43)	25 (0.39)	0	10 (0.16)	1 (0.02)	0	79 (0.62)	46 (0.37)	1 (0.01)
Mujeres (n=49)	21 (0.43)	18 (0.37)	0	9 (0.18)	1 (0.02)	0	60 (0.61)	37 (0.38)	1 (0.01)
Hombres (n=14)	6 (0.43)	7 (0.50)	0	1 (0.07)	0	0	19 (0.68)	9 (0.32)	0
Sin IS (n=132)	56 (0.42)	59 (0.45)	0	15 (0.11)	2 (0.02)	0	171 (0.65)	91 (0.34)	2 (0.01)
Mujeres (n=79)	35 (0.44)	35 (0.44)	0	9 (0.12)	0	0	105 (0.66)	53 (0.34)	0
Hombres (n=53)	21 (0.40)	24 (0.45)	0	6 (0.11)	2 (0.04)	0	66 (0.62)	38 (0.36)	2 (0.02)
Total (n=195)	83 (0.42)	84 (0.43)	0	25 (0.13)	3 (0.02)	0	250 (0.64)	137 (0.35)	3 (0.01)
Mujeres (n=128)	56 (0.44)	53 (0.41)	0	18 (0.14)	1 (0.01)	0	165 (0.64)	90 (0.35)	1 (0.01)
Hombres (n=67)	27 (0.40)	31 (0.46)	0	7 (0.11)	2 (0.03)	0	85 (0.63)	47 (0.35)	2 (0.02)
Controles (n=300)	91 (0.30)	136 (0.45)	9 (0.03)	58 (0.20)	6 (0.02)	0	327 (0.54)	258 (0.43)	15 (0.03)
Mujeres (n=152)	45 (0.29)	74 (0.49)	3 (0.02)	27 (0.18)	3 (0.02)	0	167 (0.55)	131 (0.43)	6 (0.02)
Hombres (n=148)	46 (0.31)	62 (0.42)	6 (0.04)	31 (0.21)	3 (0.02)	0	160 (0.54)	127 (0.43)	13 (0.03)

Tabla 9. Frecuencia de genotipos y alelos del modelo trialelico del polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531 divididos por la actividad de expresión.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	SS, SL _G y L _G L _G	SL _A y L _A L _G	L _A L _A	S y L _G	L _A
IS (n=63)	27 (0.43)	26 (0.41)	10 (0.16)	80 (0.63)	46 (0.37)
Mujeres (n=49)	21 (0.43)	19 (0.39)	9 (0.18)	61 (0.62)	37 (0.38)
Hombres (n=14)	6 (0.43)	7 (0.50)	1 (0.07)	19 (0.68)	9 (0.32)
Sin IS (n=132)	56 (0.43)	61 (0.46)	15 (0.11)	173 (0.65)	91 (0.35)
Mujeres (n=79)	35 (0.44)	35 (0.44)	9 (0.12)	105 (0.66)	53 (0.34)
Hombres (n=53)	21 (0.40)	26 (0.49)	6 (0.11)	68 (0.64)	38 (0.36)
Total (n=195)	83 (0.42)	87 (0.45)	25 (0.13)	253 (0.65)	137 (0.35)
Mujeres (n=128)	56 (0.44)	54 (0.42)	18 (0.14)	166 (0.65)	90 (0.35)
Hombres (n=67)	27 (0.40)	33 (0.49)	7 (0.11)	87 (0.65)	47 (0.35)
Controles (n=300)	100 (0.33)	142 (0.47)	58 (0.20)	342 (0.57)	258 (0.43)
Mujeres (n=152)	48 (0.31)	77 (0.51)	27 (0.18)	173 (0.57)	131 (0.43)
Hombres (n=148)	52 (0.35)	65 (0.44)	31 (0.21)	169 (0.57)	127 (0.43)

Nota:

Baja expresión: S/S, S/L_G y L_G/L_G

Expresión media: S/L_A y L_A/L_G

Expresión alta: L_A/L_A

Polimorfismo rs6297 del gen 5-HT_{1Dβ}

El polimorfismo rs6297 del gen 5-HT_{1Dβ} no se encontró en EHW ($X^2=22.4846$, 1gl, $p>0.05$).

Cuando se analizaron los grupos de pacientes con y sin IS no se encontraron diferencias significativas ni en la frecuencia de genotipos ni en la de alelos ($X^2=0.4507$, 2gl, $p=0.7982$; $X^2=0.2267$, 1gl, $p=0.6340$). El análisis entre el grupo de los pacientes y los individuos controles se obtuvo diferencias significativas en ambas frecuencias ($X^2=9.4014$, 2gl, $p=0.0091$; $X^2=12.0132$, 1gl, $p=0.0005$). Las frecuencias de los genotipos y alelos de los grupos se encuentran en la Tabla 10.

El análisis por género, mostró en el caso de las mujeres diferencia significativa por alelos éntre los grupos con IS y controles ($X^2=6.6803$, 1gl, $p=0.0097$); del mismo modo se observó asociación en la comparación entre los grupos sin IS y controles ($X^2=12.4778$, 2gl, $p=0.0020$; $X^2=14.4884$, 1gl, $p=0.0001$) y entre el grupo de pacientes y los controles ($X^2=13.1073$, 2gl, $p=0.0014$; $X^2=15.7504$, 1gl, $p=0.0001$). En el caso del género masculino, no se observó diferencias entre ningún grupo.

Tabla 10. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs6297 del gen *5-HT_{1DB}*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	CC	CT	TT	C	T
IS (n=63)	2 (0.03)	9 (0.14)	52 (0.83)	13 (0.10)	113 (0.90)
Mujeres (n=49)	2 (0.04)	6 (0.12)	41 (0.84)	10 (0.10)	88 (0.90)
Hombres (n=14)	0	3 (0.21)	11 (0.79)	3 (0.11)	25 (0.89)
Sin IS (n=134)	7 (0.05)	18 (0.14)	109 (0.81)	32 (0.12)	236 (0.88)
Mujeres (n=79)	3 (0.04)	14 (0.18)	62 (0.78)	20 (0.13)	138 (0.87)
Hombres (n=55)	4 (0.07)	4 (0.07)	47 (0.86)	12 (0.11)	98 (0.89)
Total (n=197)	9 (0.04)	27 (0.14)	161 (0.82)	45 (0.11)	349 (0.89)
Mujeres (n=128)	5 (0.04)	20 (0.16)	103 (0.80)	30 (0.12)	226 (0.88)
Hombres (n=69)	4 (0.06)	7 (0.10)	58 (0.84)	15 (0.11)	123 (0.89)
Controles (n=300)	5 (0.02)	22 (0.07)	273 (0.91)	32 (0.05)	568 (0.95)
Mujeres (n=155)	1 (0.01)	8 (0.05)	146 (0.94)	10 (0.03)	300 (0.97)
Hombres (n=145)	4 (0.03)	14 (0.10)	127 (0.87)	22 (0.08)	268 (0.92)

Polimorfismo rs4570625 del gen TPH2

El polimorfismo rs4570625 del gen *TPH2* no se encontró en EHW ($X^2=15.4363$, 1gl, $p>0.05$).

En el caso del análisis entre el grupo con IS y sin IS no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias de genotipos y alelos ($X^2=0.2843$, 1gl,

p=0.5939; $X^2=01810$, 1gl, p=0.6705, respectvamente). La única comparación entre grupos que mostro diferencia significativa de genotipos fue entre los pacientes y el grupo control ($X^2=6.7788$, 2gl, p=0.0337). Las frecuencias de genotipos y alelos se presentan en la Tabla 11.

En el caso del análisis por género solo se observó diferencia significativa de la frecuencia de genotipos en los varones del grupo de pacientes contra el grupo control ($X^2=6.2833$, 2gl, p=0.0432).

Tabla 11. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs4570625 del gen *TPH2*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	GG	GT	TT	G	T
IS (n=63)	28 (0.44)	35 (0.56)	0	91 (0.72)	35 (0.28)
Mujeres (n=49)	24 (0.49)	25 (0.51)	0	73 (0.74)	25 (0.26)
Hombres (n=14)	4 (0.29)	10 (0.71)	0	18 (0.64)	10 (0.36)
Sin IS (n=134)	65 (0.49)	69 (0.51)	0	199 (0.74)	69 (0.26)
Mujeres (n=79)	43 (0.54)	36 (0.46)	0	122 (0.77)	36 (0.23)
Hombres (n=55)	22 (0.40)	33 (0.60)	0	77 (0.70)	33 (0.30)
Total (n=197)	93 (0.47)	104 (0.53)	0	290 (0.74)	104 (0.26)
Mujeres (n=128)	67 (0.52)	61 (0.48)	0	195 (0.76)	61 (0.24)
Hombres (n=69)	26 (0.38)	43 (0.62)	0	95 (0.69)	43 (0.31)
Controles (n=300)	170 (0.57)	127 (0.42)	3 (0.01)	467 (0.78)	133 (0.22)
Mujeres (n=155)	92 (0.59)	62 (0.40)	1 (0.01)	246 (0.79)	64 (0.21)
Hombres (n=145)	78 (0.54)	65 (0.45)	2 (0.01)	221 (0.76)	69 (0.24)

Polimorfismo rs6275 del gen DRD2

El polimorfismo rs6275 del gen *DRD2* se encontró en EHW ($X^2=.5423$, 1gl, p=0.2142).

El análisis no encontró diferencia significativa respecto a la frecuencia de genotipos y alelos entre el grupo con IS y sin IS ($X^2=0.0552$, 2gl, $p=0.9728$; $X^2=0.0304$, 1gl, $p=0.8617$); de igual manera, no mostró diferencia significativa entre el grupo de pacientes contra el grupo control ($X^2=2.6410$, 2gl, $p=0.2670$; $X^2=0.5414$, 1gl, $p=0.4619$). En la Tabla 12 se observa la frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs6275.

En el caso del análisis por género de las frecuencias de genotipos y alelos, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las comparaciones entre grupos en ambos géneros.

Tabla 12. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs6275 del gen *DRD2*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	CC	CT	TT	C	T
IS (n=63)	7 (0.11)	30 (0.47)	26 (0.42)	44 (0.35)	82 (0.65)
Mujeres (n=49)	7 (0.14)	20 (0.41)	22 (0.45)	34 (0.35)	64 (0.65)
Hombres (n=14)	0	10 (0.71)	4 (0.29)	10 (0.36)	18 (0.64)
Sin IS (n=134)	15 (0.11)	66 (0.49)	53 (0.40)	96 (0.36)	172 (0.64)
Mujeres (n=79)	9 (0.11)	37 (0.47)	33 (0.42)	55 (0.35)	103 (0.65)
Hombres (n=55)	6 (0.11)	29 (0.53)	20 (0.36)	41 (0.37)	69 (0.63)
Total (n=197)	22 (0.11)	96 (0.49)	79 (0.40)	140 (0.36)	254 (0.64)
Mujeres (n=128)	16 (0.12)	57 (0.45)	55 (0.43)	89 (0.35)	167 (0.65)
Hombres (n=69)	6 (0.09)	39 (0.56)	24 (0.35)	51 (0.37)	87 (0.63)
Controles (n=300)	48 (0.16)	131 (0.44)	121 (0.40)	227 (0.38)	373 (0.62)
Mujeres (n=155)	23 (0.15)	64 (0.41)	68 (0.44)	110 (0.35)	200 (0.65)
Hombres (n=145)	25 (0.17)	67 (0.46)	53 (0.37)	117 (0.40)	173 (0.60)

Polimorfismo rs4680 del gen COMT

El polimorfismo se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=2.103$ 1gl $p=0.147$).

Al comparar las frecuencias de los genotipos y alelos entre los individuos controles y la muestra total de pacientes con y sin IS, no mostró diferencia significativa ($\chi^2=0.516$ 2 gl $p=0.772$; $\chi^2=0.488$ 1gl $p=0.484$, respectivamente).

En el análisis entre los grupos con y sin IS, se observaron diferencias significativas por genotipos y por alelos ($\chi^2=11.1759$, 2gl, $p=0.0037$; $\chi^2=11.3634$, 1gl, $p=0.0007$). Además, se observó que los sujetos portadores del alelo Met presentan un riesgo 2.08 veces mayor de desarrollar un IS que aquellos que portan el alelo Val (IC 1.3-3.2, 95%). El análisis por género mostró que entre hombres con y sin IS, no había diferencia significativa ($\chi^2=1.9595$, 2gl, $p=0.3754$; $\chi^2=0.3681$, 1gl, $p=0.5441$); mientras que en las mujeres con y sin IS se observó asociación ($\chi^2=12.1524$, 2gl, $p=0.0023$; $\chi^2=13.4323$, 1gl, $p=0.0002$) Del mismo modo, se observó que aquellas portadoras del alelo Met muestran 2.6 veces más el riesgo de presentar un IS (OR=2.6, IC: 1.5-4.3, 95%) (Tabla 13).

Polimorfismo uVNTR del gen MAOA

El gen de la MAOA se encuentra localizado en el cromosoma X; de tal manera, debido a que los hombres son hemicígotos, el análisis del polimorfismo uVNTR se realizó por género. El cálculo del EHW en las mujeres mostró que la muestra se encontraba en equilibrio ($\chi^2=1.1377$, 1 gl, $p=0.2861$).

En el grupo de mujeres no se observó diferencia significativa entre los grupos de comparación. En la Tabla 14 se muestran las frecuencias de genotipos y alelos de los grupos con y sin IS.

En el caso de las comparaciones de las frecuencias de alelos en hombres, tampoco se encontró asociación entre grupos (Tabla 15).

Tabla 13. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo rs4680 del gen *COMT*.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met
IS (n=63)	12 (0.19)	26 (0.41)	25 (0.40)	50 (0.40)	76 (0.60)
Mujeres (n=50)	8 (0.16)	22 (0.44)	20 (0.40)	38 (0.38)	62 (0.62)
Hombres (n=13)	4 (0.31)	4 (0.31)	5 (0.38)	12 (0.46)	14 (0.54)
Sin IS (n=134)	46 (0.34)	63 (0.47)	25 (0.19)	155 (0.58)	113 (0.42)
Mujeres (n=80)	31 (0.39)	36 (0.45)	13 (0.16)	98 (0.61)	62 (0.39)
Hombres (n=54)	15 (0.28)	27 (0.50)	12 (0.22)	57 (0.53)	51 (0.47)
Pacientes (n=197)	58 (0.30)	89 (0.45)	50 (0.25)	205 (0.52)	189 (0.48)
Mujeres (n=130)	39 (0.30)	58 (0.45)	33 (0.25)	136 (0.52)	124 (0.48)
Hombres (n=67)	19 (0.28)	31 (0.46)	17 (0.26)	69 (0.51)	65 (0.49)
Controles (n=300)	100 (0.33)	140 (0.47)	60 (0.20)	340 (0.57)	260 (0.43)

Tabla 14. Frecuencia de genotipos y alelos del polimorfismo uVNTR del gen *MAOA* en mujeres.

Grupos	Frecuencia de genotipos			Frecuencia de alelos	
	11	13	33	1	3
IS (n=49)	8 (0.16)	25 (0.51)	16 (0.33)	41 (0.42)	57 (0.58)
Sin IS (n=75)	15 (0.20)	32 (0.28)	28 (0.37)	62 (0.41)	88 (0.59)
Pacientes (n=124)	23 (0.19)	57 (0.46)	44 (0.35)	103 (0.42)	145 (0.58)
Controles (n=156)	20 (0.13)	75 (0.48)	61 (0.39)	115 (0.37)	197 (0.63)

Tabla 15. Frecuencia de alelos del polimorfismo uVNTR del gen *MAOA* en hombres.

Grupos	Frecuencia de alelos	
	1	3
IS (n=13)	6 (0.46)	7 (0.54)
Sin IS (n=55)	22 (0.40)	33 (0.60)
Pacientes (n=68)	28 (0.41)	40 (0.59)
Controles (n=144)	49 (0.34)	95 (0.66)

Estudio de epistasis entre los genes analizados y el IS

El estudio de epistasis mediante el programa MDR, requiere que los polimorfismos analizados se encuentren en EHW, por lo cual solo se analizaron los genes *SLC6A4*, *DRD2*, *COMT* y *MAOA*. Otra característica que requiere la muestra para poder ser analizada con esta herramienta estadística es que este pareada, por lo cual se utilizaron los 63 pacientes con IS y seleccionaron al azar, 63 pacientes sin IS de la muestra de 135 pacientes.

En la Figura 1, se observa la interacción entre los genes analizados, en la cual se observó que entre los genes *COMT* y *MAOA*, *MAOA* y *DRD2* y *DRD2* y *5-HTT* existe una relación de sinergia; por lo cual se realizaron análisis de epistasis entre estos tres grupos por separado. El análisis de la interacción gen x gen se muestra en la Tabla 16.

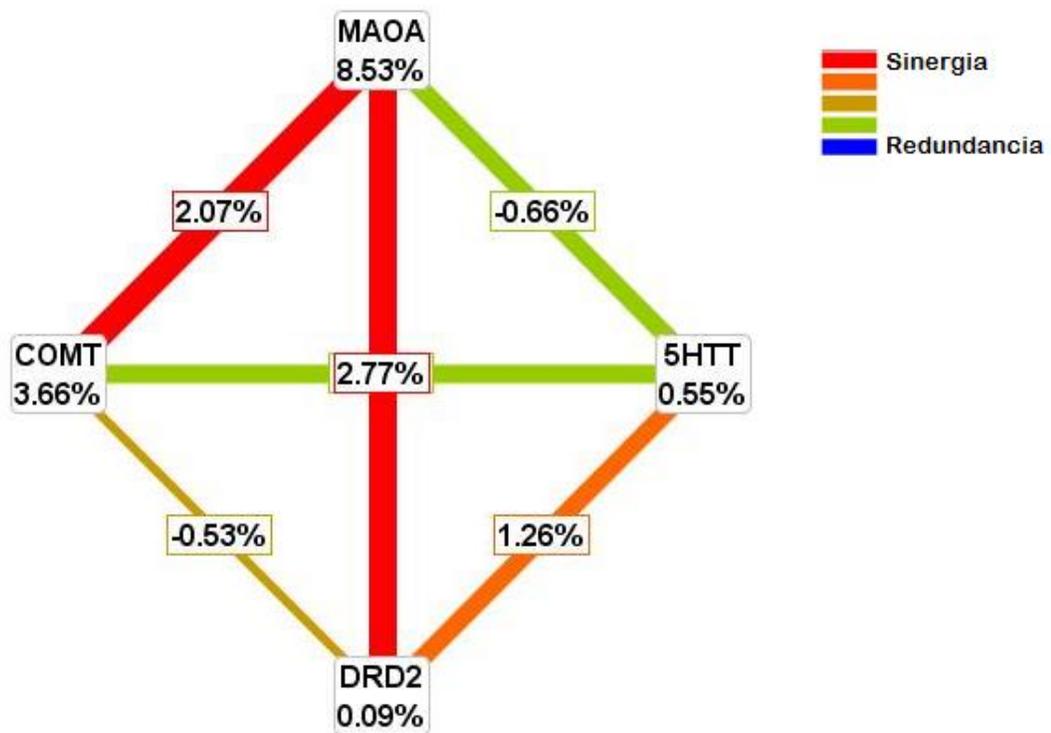


Figura 1. Interacción epistática entre los genes 5-HTT, DRD2, COMT y MAOA en adolescentes con y sin IS.

Tabla 16. Análisis de epistasis entre los genes estudiados en pacientes con IS utilizando el programa MDR.

MODEL	EXACTITUD DE LA FORMACIÓN	EXACTITUD DE LA PRUEBA	PRUEBA DE OR (95% CI)	P	CVC
MAOA	0.6613	0.6371	0	0.2963	10/10
MAOA + COMT	0.7177	0.6532	3.8 (0.3 – 43.0)	0.0125	10/10
MAOA	0.6613	0.6371	0	0.2963	10/10
MAOA + DRD2	0.6891	0.6210	2.9 (0.3 – 31.4)	0.0110	10/10
5-HTT	0.5314	0.3952	0.1 (0.01 – 1.5)	0.0790	10/10
5-HTT + DRD2	0.5824	0.5000	2.2 (0.9 – 5.1)	0.0105	10/10

CVC, Consistencia de la validación cruzada; $\alpha = 0.01$; 2000 permutaciones.

En la Figura 2, se observan las diversas combinaciones de genotipos de los polimorfismos del grupo *COMT-MAOA* de los individuos con y sin IS.

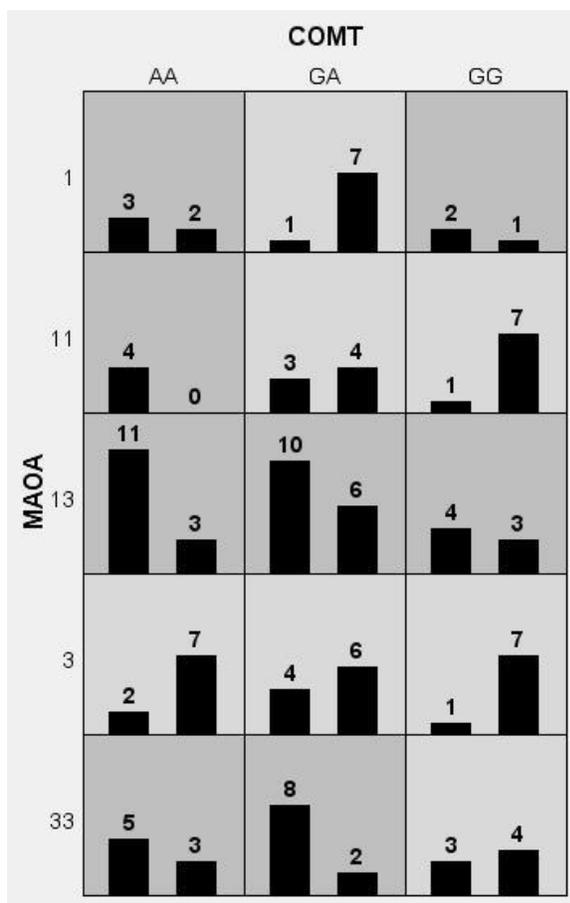


Figura 2. Distribución de pacientes con IS (columna izquierda de cada cuadrante) y sin IS (columna derecha) de la combinación de genotipos de los polimorfismos rs4680/*COMT* y uVNTR/*MAOA*. Los cuadrantes de color gris oscuro representan alto riesgo al IS y las gris claro bajo riesgo.

En el caso de la Figura 3, se muestran las variantes alélicas del grupo *MAOA-DRD2* de los pacientes con y sin IS.

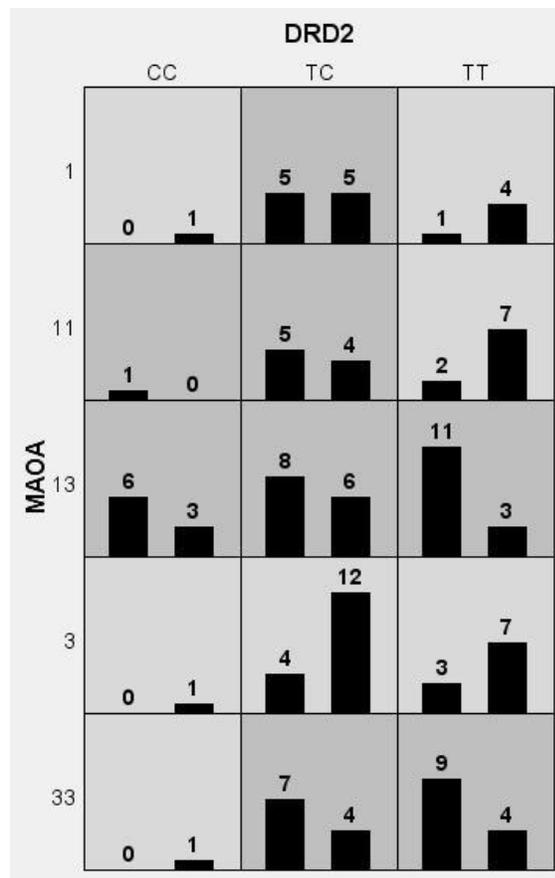


Figura 3. Distribución de pacientes con IS (columna izquierda) y sin IS (columna derecha) de la interacción entre rs6275/*DRD2* y uVNTR/*MAOA*. Los cuadrantes de color gris oscuro representan alto riesgo al IS y las gris claro bajo riesgo.

Por último, en la figura 4 se observan las combinaciones de los genotipos de los polimorfismos del grupo *DRD2*–5-HTT de los pacientes con y sin IS.

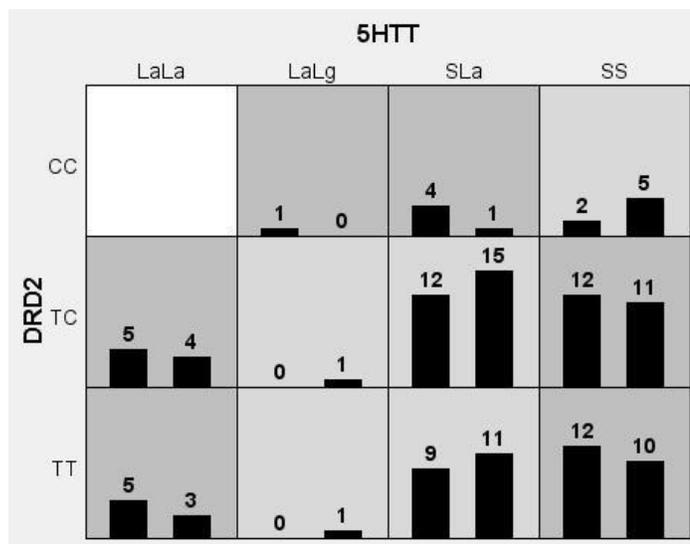


Figura 4. Distribución de pacientes con IS (columna izquierda) y sin IS (columna derecha) de la interacción entre el rs6275/*DRD2* y 5-HTTLPR/rs25531/5-HTT. Los cuadrantes de color gris oscuro representan alto riesgo al IS, las grises claro bajo riesgo y el blanco ausencia de individuos para los alelos relacionados.

La Tabla 17 presenta las diferentes combinaciones de las variantes entre los genes *COMT-MAOA*, *MAOA-DRD2* y *DRD2-5-HTT* y su relación con la predicción para el desarrollo del IS.

Tabla 17. Combinaciones de las variantes entre los genes *COMT-MAOA*, *MAOA-DRD2* y *DRD2-5-HTT* asociadas a la predicción del IS.

GRUPO	COMBINACIÓN	PACIENTES CON IS	PACIENTES SIN IS	PREDICCIÓN
<i>COMT-MAOA</i>	GA/33	8	2	4
	AA/13	11	3	3.7
	GG/1	2	1	2
	AA/33	5	3	1.7
	GA/13	10	6	1.7
<i>MAOA-DRD2</i>	TT/13	11	3	3.7
	TT/33	9	4	2.2
	CC/13	6	3	2
	TC/33	7	4	1.7
	TC/13	8	6	1.3
<i>DRD2-5-HTT</i>	SL _A /CC	4	1	4
	L _A L _A /TT	5	3	1.7
	SS/TT	12	10	1.2
	L _A L _A /TC	5	4	1.2
	SS/TC	12	11	1.1

Agresividad y la portación de los alelos de riesgo en el IS

Teniendo en cuenta la clasificación agresiva y no agresiva del tipo de IS y los alelos de riesgo de los polimorfismos del modelo trialélico del gen *SLC6A4* (S y L_A), *5-HT_{1Dβ}* (C), *TPH2* (T), *DRD2* (T), *COMT* (Met) y *MAOA* (3). Se analizó si los pacientes portadores de dichos alelos presentan una mayor agresividad dependiendo del tipo de IS realizado. En este caso solo se observó asociación entre el ser portador del alelo GT del rs4570625/*TPH2* y los IS agresivos (p=0.0122) (Tabla 18).

Tabla 18. Agresividad y la portación de los alelos de riesgo en el IS.

GEN	POLIMORFISMO		AGRESIVOS	NO AGRESIVOS	ESTADÍSTICA
<i>SLC6A4</i>	Trialelico	+S (SS, SL _A , SL _G , L _A L _G , L _G L _G)	6	47	X ² =0.0152, 1gl, p=0.9018
		-S (L _A L _A)	1	9	
<i>5-HT_{1Dβ}</i>	rs6297	+C (CC, CT)	1	10	X ² =0.0576, 1gl, p=0.8103
		-C (TT)	6	46	
<i>TPH2</i>	rs4570625	GT	7	28	Fisher p=0.0122
		GG	0	28	
<i>DRD2</i>	rs6275	+T (TT, CT)	7	49	Fisher p=0.4192
		-T (CC)	0	7	
<i>COMT</i>	rs4680	+Met (Met/Met, Met/Val)	5	46	X ² =0.4225, 1gl, p=0.5157
		-Met (Val/Val)	2	10	
<i>MAOA</i>	uVNTR	+3 (33, 3)	4	19	X ² =1.3884, 1gl, p=0.2387
		-3 (11, 13, 1)	3	37	

DISCUSIÓN

El IS es una conducta compleja en la cual están involucrados diversos factores sociales, ambientales y biológicos, entre los que se encuentran los genéticos. Las asociaciones entre la conducta suicida y los genes candidatos han sido analizadas por la existencia de evidencia biológica presente en los pacientes afectados en comparación con grupos controles. Hasta la fecha se han realizado diversos estudios analizando diversos genes que pudieran estar implicados en la etiología del IS; sin embargo, los resultados no son concluyentes. La mayoría de los investigadores de la genética del suicidio coinciden en que los genes candidatos deben de ser analizados en conjunto, debido a que un gen solo ejerce un efecto pequeño y por lo tanto no podría explicar la causalidad del fenotipo de interés. En este estudio se analizó la asociación de seis genes implicados en las vías serotoninérgicas y dopaminérgicas

en el IS, para su posterior análisis de epistasis entre ellos y un análisis adicional del tipo de letalidad involucrado en el IS.

En nuestra muestra de individuos con IS se observó que por cada hombre tres mujeres mostraban la misma conducta, lo cual está en la misma línea a lo observado en otras poblaciones (Borges et al., 2010). Del mismo modo, se observó que el tipo de IS que más realizaban los individuos eran aquellos clasificados como de baja letalidad (ingesta de medicamentos y cortes en antebrazos y autolesiones) comparados con aquellos de alta letalidad (ahorcamiento), lo cual corresponde a lo reportado en la población mundial (Micin & Bagladi, 2009; Rhodes *et al.*, 2014) y en México (Hernández & Flores, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2006)

A nivel mundial se ha observado que del 40 al 70% de los adolescentes que presentan TDM, cumplen con criterios diagnósticos para tener dos o más diagnósticos comórbidos, siendo los de mayor frecuencia la distimia, trastorno oposicionista desafiante, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Uma & Chen, 2009); dichos datos coinciden con lo obtenido en nuestra población de estudio donde tres de cada cuatro pacientes presentaban por lo menos un trastorno comórbido, y reportando incluso, hasta cuatro trastornos comórbidos. Cabe destacar que entre más trastornos comórbidos presente un paciente más difícil será su tratamiento, manejo y por ende la remisión del trastorno principal (Spinhoven *et al.*, 2012).

Con respecto al análisis de asociación genética de cada polimorfismo, se observó que de los siete polimorfismos analizados, solo dos (*rs6297/5-HT_{1Dβ}* y *rs4570625/TPH2*), no se encontraron en EHW; lo cual puede ser explicado por un posible problema de estratificación poblacional de los individuos analizados en el presente estudio.

El gen *COMT* fue el único en el cual se encontró que existía asociación genética con el IS, nuestros datos muestran que existe una mayor frecuencia del alelo Met del *rs4680/COMT* en el grupo de pacientes con IS cuando son comparados con los grupos sin IS y con el grupo control. Los datos obtenidos sugieren que los pacientes con TDM tienen 2.08 veces más riesgo de cometer un IS comparado con pacientes portadores del alelo Val. Un estudio realizado por Nolan y colaboradores (2000), se asoció el ser portador del alelo Met con el riesgo de cometer suicidios de mayor letalidad en pacientes con esquizofrenia. En otro estudio realizado por Rejescu y colaboradores (2003) compararon un grupo control contra un grupo de individuos con IS en los cuales no encontraron diferencia significativa, pero cuando dividieron su grupo de pacientes en intentos de baja y alta agresividad, observaron que los individuos con un IS más agresivo mostraban una mayor frecuencia del alelo Met. Uno de los estudios que ha implicado mayor número pacientes analizados es el desarrollado por Kia y colaboradores (2007), mostrando que los pacientes con IS (n=933) presentaban una mayor frecuencia del alelo Met comparado con controles (n=519).

La dopamina es un neurotransmisor clave en el funcionamiento del sistema nervioso central principalmente en la región prefrontal dorsolateral. La presencia del genotipo Met/Met se relaciona con una degradación de 38% menos eficiencia de la dopamina en la corteza prefrontal dorsomedial en comparación con los portadores del genotipo Val/Val, lo que podría sugerir que los niveles de dopamina en corteza prefrontal de los individuos homocigotos Met es mayor (Chen *et al.*, 2004). Cabe destacar que Tunbrige y colaboradores (2006) propusieron que los niveles de dopamina en la corteza prefrontal eran críticos para la modulación de la función cognitiva; de tal manera, los niveles altos de dopamina prefrontal, asociado al alelo Met, podrían dar lugar a un aumento de la concentración de dopamina subcortical, que a su vez aumentan la transmisión por receptores corticales D1, facilitando la transmisión de impulsos en las neuronas (Schneider *et al.*, 2014). En la corteza prefrontal se llevan a cabo las funciones ejecutivas como el establecimiento de metas y planeación, memoria de trabajo u operativa, flexibilidad de adaptación, procesamiento de riesgo beneficio y el control inhibitorio (Lozano & Ostrosky, 2011). Si se tiene en cuenta que los individuos con IS tienen una mayor frecuencia del alelo Met, en teoría existiría una mayor concentración de dopamina en la corteza prefrontal, sugiriendo una posible desregulación de las funciones ejecutoras como el procesamiento del riesgo-beneficio y el control inhibitorio, dando como resultado un pobre control de impulsos, provocando un mayor riesgo para desarrollar un IS.

En los análisis de asociación por gen, solo fue positivo para la *COMT*; sin embargo, cuando se realizó el estudio de epistasis, se observó interacción entre los

genes *COMT-MAOA*, *MAOA-DRD2* y *5HTT-DRD2* con el IS, apoyando la hipótesis que sugiere que muchas veces el efecto de un gen puede estar enmascarado y que solo es posible observar su riesgo cuando se combina con otros factores de riesgo genético.

En el caso de la epistasis entre *COMT-MAOA*, De Luca y colaboradores (2005) ha sido el único grupo que ha realizado un estudio de interacción genética entre *MAOA* y *COMT* y el IS, esto realizado en 305 familias en las que al menos un individuo presentaba trastorno bipolar; sin embargo no encontraron un efecto epistático. La hipótesis en dicho estudio propuso que una disfunción del sistema catecolaminérgico, principalmente en el primer paso de degradación, mediante desaminación por medio de *MAOA* y una metilación por medio de *COMT*, presentaban un riesgo para el desarrollo de un IS. En nuestros estudios esta hipótesis sí puede aplicarse, ya que se observó que el ser portador de los alelos de riesgo de ambos genes puede presentar una mayor probabilidad de desarrollar un IS.

En referencia al estudio de epistasis de los genes *MAOA-DRD2*, no existen reportes en la literatura que haya mostrado este efecto en individuos con IS. En el caso del gen *MAOA*, se describió con anterioridad que si se presentan deficiencias en la degradación de catecolaminas puede llevar a un aumento de dopamina en la corteza prefrontal, lo cual sugiere la desregulación de las funciones ejecutoras. Aunado a lo anterior, se ha observado que los portadores de los alelos de riesgo del rs6275 del gen *DRD2* se asocian con deficiencia en el proceso de plegamiento de la proteína, disminución de la estabilidad del RNAm y de la regulación de la expresión

del gen (Duan *et al.*, 2003). Cabe destacar que el receptor a dopamina D2 se caracteriza por tener una función inhibitoria y se encuentra mayormente localizado en el neocórtex y la corteza prefrontal (Bahena *et al.*, 2000). Lo que proponemos con este hallazgo, es que debido al efecto de la baja degradación y la deficiencia de inhibición de dopamina; da como resultado un aumento de este neurotransmisor en la corteza prefrontal que a su vez podría resultar en un escaso control del procesamiento riesgo-beneficio y del control inhibitorio y por lo tanto tener un mayor riesgo de cometer un IS.

En referencia al último grupo analizado, correspondiente a los genes 5-HTT-*DRD2*, tampoco existen reportes en la literatura donde se muestre un efecto epistático entre ambos genes y el IS. En el caso del gen *SLC6A4* se ha observado que aquellos portadores de los genotipos de riesgo muestran una baja eficiencia transcripcional y una menor expresión del transportador (Hu *et al.*, 2006). También ha sido reportado que el ser portador del alelo S se relaciona con una menor actividad serotoninérgica en el circuito fronto-límbico, mostrando una hiperactivación de la región de la amígdala ante diversas situaciones, dando como resultado respuestas relacionadas con altos niveles de ansiedad, impulsividad y agresividad; los cuales son rasgos psicopatológicos frecuentemente asociados con el IS (De Luca *et al.*, 2006). Lo que sugerimos en torno a el efecto sinérgico entre el grupo 5-HTT-*DRD2*, es que debido a una menor expresión del gen *SLC6A4* se presentan niveles mayores de agresividad e impulsividad, que en conjunto con un pobre control

inhibitorio de la dopamina generado por una deficiencia del DRD2 es mas probable que un individuo realice un IS.

A pesar de que en la bibliografía existen diversos estudios de cada polimorfismo y el IS, existen pocos estudios en los que se analiza la epistasis entre ellos (Calati *et al.*, 2001; Caspi *et al.*, 2003; Cicchetti *et al.*, 2007; Kia *et al.*, 2007; Manakhou *et al.*, 2008). En este punto es importante recordar que los genes candidato al IS tienen un efecto pequeño. (Sokolowski *et al.*, 2015). Cabe destacar, que en los análisis de epistasis de los grupos *MAOA-DRD2* y *DRD2-5-HTT* se observó que los genotipos de riesgo se encontraron implicados en el IS en nuestra población de estudio a pesar de que el análisis individual no mostró asociación.

Por último, cuando se analizó el ser portador de los alelos de riesgo y la agresividad del paciente dependiendo del tipo de IS realizado, solo se obtuvo diferencia significativa entre el ser portador del genotipo GT del rs4570625/TPH2 y una mayor agresividad del IS. Teniendo en cuenta que existen estudios en los cuales se ha asociado el alelo T con un menor volumen de la amígdala y el hipocampo y una alta dependencia a la recompensa en comparación con los individuos portadores del alelo G (Inove *et al.*, 2010). Nuestros datos parecen sugerir que los pacientes portadores del genotipo GT podrían estar relacionados con un menor tamaño de amígdala y esto se asocia a su vez con ciertos rasgos psicopatológicos como la agresividad.

Como datos adicionales en nuestra investigación, se encontró asociación genética entre los genes *SLC6A4*, *5-HT_{1Dβ}* y *TPH2* y el TDM en adolescentes mexicanos, lo cual concuerda con lo reportado por otros investigadores (Baud, 2005; Karg *et al.*, 2011; Mandelli *et al.*, 2012; McGirr y Turecki, 2007; Munafò *et al.*, 2009). Cabe destacar que en el TDM se han observado deficiencias principalmente del sistema serotoninérgico, resultando interesante que los genes que encontramos asociados están involucrados en esta vía.

CONCLUSIÓN

El IS es una conducta de origen multifactorial la cual tiene rasgos psicopatológicos asociados como la agresividad y la impulsividad, además de tener alta comorbilidad con diversos trastornos psiquiátricos; por lo que su estudio es complejo. A pesar de que en la actualidad el IS es un importante problema de salud pública, los estudios genéticos en relación con esta conducta siguen siendo escasos. Cabe destacar que aunque los factores genéticos se consideran de gran importancia en esta conducta, solo explican el 30% del fenotipo y el restante se sugiere que es debido a causas ambientales.

Hasta el momento aún no se conocen con precisión los genes que se encuentran implicados en el desarrollo del IS y cuál es el papel que desarrollan para la aparición de esta conducta. En nuestro estudio se sugiere que el gen *COMT* tiene un efecto importante en el desarrollo del IS. Los estudios de epistasis en nuestro fenotipo de interés son escasos y en nuestro estudio se

demonstró que pese a que no existiera asociación entre un solo gen y el IS, si se demostró interacción gen-gen, lo cual apoya la idea de que los genes interactúan entre ellos dando como resultado la suma de efectos pequeños, los cuales se asocian con el IS.

Algunos de los genes candidatos analizados en este estudio no se encontraron asociados con el IS en los adolescentes con TDM; sin embargo, observamos un incremento en la frecuencia de los alelos de riesgo, por lo que será necesario llevar a cabo el análisis de dichos genes u otros considerados candidatos en una muestra de mayor tamaño y analizar características clínicas asociadas a la conducta suicida, como por ejemplo eventos adversos en la vida temprana y el análisis de la impulsividad, para de esta manera intentar elucidar un probable mecanismo genético y ambiental que este directamente involucrado con el IS.

Para fines del estudio se puede concluir que:

- Se observó una relación 1:3 (hombre:mujer) del IS.
- El 89% de la muestra presentó un IS de baja letalidad.
- No se encontró asociación genética entre el gen *SLC6A4*, *5-HT_{1DB}*, *TPH2* y *MAOA* y el IS en adolescentes mexicanos con TDM.
- Se observó asociación genética entre el gen *COMT* y el IS en adolescentes mexicanos con TDM.
- Los pacientes portadores del genotipo GT del rs4570625/*TPH2* mostraron una mayor agresividad del IS.

- Se encontró un efecto epistático entre los genes *MAOA-COMT*, *MAOA-DRD2* y *SLC6A4-DRD2* y el IS en adolescentes mexicanos con TDM.
- Se encontró asociación genética entre el gen *SLC6A4*, *5HT1D β* y *TPH2* y el TDM en adolescentes mexicanos.

BIBLIOGRAFÍA

Antypa N, Serretti A, Rujescu D. 2013. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23:1125-1142.

Arango V, Huang Y, Underwood M, Mann J. 2003. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 37:375-386.

Arsenault G, Kim C, Turecki G. 2004. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 4:37-48.

Asberg M, Traskman L, Thoren P. 1976. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry.* 33:1193–1197.

Bahena R, Flores G, Arias J. 2000. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed.* 11:39-60.

Baud P. 2005. Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: Genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 133:34–42.

Baud P, Courtet P, Perroud N, Jollant F, Buresi C, Malafosse A. 2007. Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: a possible gender effect on anger traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:1042-1047.

Black D, Bell S, Hulbert J, Nasrallah A. 1988. The importance of Axis II in patients with major depression. A controlled study. *J Affect Disord.* 14:115-22.

Blonigen D, Hicks B, Krueger R, Patrick C, Iacono W. 2005. Psychopathic personality traits: heritability and genetic overlap with internalizing and externalizing psychopathology. *Psychol Med.* 35:637-648.

Bondy B, Buettner A, Zill P. 2006. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry.* 11:336-351.

Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. 2000. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry.* 5:193–195.

Borges G, Orozco R, Benjet C, Medina M. 2010. Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. *Salud pública de Mex.* 54:292-305.

Brent D. 2010. What family studies us about suicidal behavior: Implications for research, treatment, and prevention. *Eur Psychiatry.* 25:260-263.

Brent D, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Firinciogullari S, Ellis S, Mann J. 2003. Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *Am J Psychiatry.* 160:1486–1493.

Bridge J, Goldstein T, Brent D. 2006. Adolescent suicide and suicidal behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* 47:372-394.

Bobes J. 2004. Comportamientos suicidas. *Ars Medica.*

Bondy B, Buettner A, Zill P. 2006. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry.* 11:336-351.

Brent D, Bridge J, Johnson B, Connolly J. 1996. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 53:1145–1152.

Brent D, Melhem N. 2008. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 31:157-177.

Burmeister M, McInnis M, Zöllner S. 2008. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet*. 9:527-541.

Buttenschon H, Flint T, Foldager L, Qin P, Christoffersen S, Hansen N, Kristensen I, Mortensen P, Borglum A, Mors O. 2013. An association study of suicide and candidate genes in the serotonergic system. *J Affective Disord*. 148:291-298.

Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, De Ronchi D, Serretti A, Rujescu D. 2011. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res*. 45:309-321.

Calles J. 2007. Depression in children and adolescents. *Prim Care Clin Officer Pract*. 34:243-258.

Carballo J, Currier D, Figueroa A, Giner L, Kelly S, Sublette E, Oquendo M. 2009. Neurobiological underpinnings of suicidal behavior: Integrating data from clinical and biological studies. *Eur J Psychiat*. 23:243-259.

Casey P, Jabbar F, O’Leary E, Doherty A. 2015. Suicidal behaviours in adjustment disorder and depressive episode. *J Affective Disord*. 174:441-446.

Caspi A, Sugden K, Moffitt T, Taylor A, Craig I, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. 2003. Influence of the stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301:386-389.

Cao J, LaRocque E, Li, D. 2013. Associations of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) Receptor 1B Gene (*HTR1B*) with Alcohol, Cocaine, and Heroin Abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 162:169-176.

Chen J, Lipska B, Halim N, Ma Q, Matsumoto M, Melhem S, Weinberger D. 2004. Functional analysis of genetic variation in Catechol-O-Methyltransferase (COMT) - effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 75:807–821.

Chen W, Lu M, Hsu Y, Chen C, Yu J, Cheng A. 1997. Dopamine D2 receptor gene and alcoholism among four aboriginal groups and Han in Taiwan. *Am J Med Genet*. 74:129–36.

Cicchetti D, Rogosch F, Sturger M. 2007. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Dev Psychopathol*. 19:1161-1180.

Cigler T, LaForge K, McHugh P, Kapadia S, Leal S, Kreek M. 2001. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT(1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Genet*. 105:489–497.

Clayden R, Zaruk A, Meyre D, Thabane L. 2012. The association of attempted suicide with genetic variants in the SLC6A4 and TPH genes depends on the

definition of suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2:1-8.

Corpas J. 2011. Aproximación social y cultural al fenómeno del suicidio. Comunidades étnicas amerindias. *Gaceta de Antropología*. 27:1-15.

Costanza A, D'orta I, Perroud N, Burkhardt S, Malafosse A, Mangin P, Harpe R. 2014. Neurobiology of suicide: do biomarkers exist? *Int J Legal Med*. 128:73-82.

Cota M, Borges G. 2009. Estudios sobre conducta suicida en México: 1998-2008. Jóvenes, *Revista de Estudios Sobre Juventud*. 32:12-45.

Conner T, Jensen K, Tennen H, Furneaux H, Kranzler H, Covault J. 2010. Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (*HTR1B*) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 153B: 67–78.

Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger J, Castelneau D, Mouthon D. 2001. Association between violent suicidal behaviour and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 6:338–341.

Courtet P, Gottesman, II, Jollant F, Gould TD. 2011. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry*. 1:1-7.

Davis C, Levitan R, Kaplan A, Carter J, Reid C, Curtis C, Patte K, Hwang R, Kennedy J. 2008. Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32:620-628.

De Luca V, Tharmalingam S, Sicard T, Kennedy J. 2005. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior. *Neurosci Lett.* 383:151–154.

De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, Bartolomeis A, Wong G, Kennedy J. 2006. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 16:268-271.

De Roy P. 2004. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J.* 50:9-11.

Ernst C, Mechawar N, Turecki G. 2009. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol.* 89:315–333.

Doihara C, Kawanishi C, Yamada T, Sato R, Hasegawa H, Furuno T. 2008. Trait aggression in suicide attempters: a pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 62:352-354.

Duan J, Wainwright M, Comeron J, Saitou N, Sanders A, Gelernter J. 2003. Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (*DRD2*) affect mRNA stability and synthesis of the receptor. *Hum Mol Genet.* 12:205–216.

Dumais A, Lesage A, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N. 2005. Risk factors for suicide completion in major depression: A case control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am J Psychiatry.* 162:2116–2124.

Flores E, Burguete A, Salazar E. 2012. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública.* 31:88-94.

Gabrielsen M, Kurczab R, Ravna A, Kufareva I, Abagyan R, Chilmonczyk Z, Bojarki A, Sylte I. 2012. Molecular mechanism of serotonin transporter inhibition elucidated by a new flexible docking protocol. *Eur J Med Chem.* 47:24-37.

Galfalvy H, Currier D, Oquendo M, Sullivan G, Huang Y, Mann J. 2009. Lower CSF MHPG predicts short-term risk for suicide attempt. *Int J Neuropsychopharmacol.* 12:1327–1335.

Gao J, Pan Z, Jiao Z, Li F, Zhao G, Wei Q, Pan F, Evangelou E. 2012. THP2 gene polymorphisms and major depression – A meta-analysis. *PLoS One.* 7:1-5.

Glick A. 2015. The role of serotonin in impulsive aggression, suicide, and homicide in adolescents and adults: a literature review. *Int J Adolesc Med Health.* 27:143-150.

Gonda X, Fountoulakis K, Harro J, Pompili M, Akiskal H, Bagdy G, Rhimer Z. 2011. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J Psychopharmacol.* 25:857-866.

Grohamann M, Hammer P, Walther M, Paulmann N, Büttner A, Eisenmenger W, Baghai T, Schüle C, Rupprecht R, Bader M, Bondy B, Zill P, Priller J, Walther D. 2010. Alternative splicing and extensive RNA editing of human *TPH2* transcripts. *PLoS One.* 5:1-11.

Gutiérrez G, Contreras C, Orozco R. 2006. El suicidio, conceptos actuales. *Salud mental.* 29:66-74.

Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D. 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 66:2621-2624.

Hu X, Lipsky R, Zhu G, Akhtar L, Taubman J, Greenberg B, Xu K, Arnold P, Richter M, Kennedy J, Murphy D, Goldman D. 2006. Serotonin Transporter Promoter Gain-of-Function Genotypes are Linked to Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Hum Genet.* 78:815-826.

Hung CF, Lung FW, Chen CH, O'Nions E, Hung TH, Chong MY, Wu CK, Wen JK, Lin PY. 2011. Association between suicide attempt and a tri-allelic functional polymorphism in serotonin transporter gene promoter in Chinese patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 504:242-246.

Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Perri S, Benjamin J, Muller C, Hamer D, Murphy D. 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 274:1527–1530.

Lozano A, Ostrosky F. 2011. Desarrollo de las funciones ejecutivas de la corteza prefrontal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 11:159–172.

Inove H, Yamasue H, Tochigi M, Tanei K, Suga M, Abe O, Kasai K. 2010. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdala and hippocampal volumes. *Brain Res.* 17:51-57.

Isometsä E. 2014. Suicidal behavior in mood disorders – Who, when and why?. *Can J Psychiatry.* 59:120-130.

Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N. 2005. Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 132B:46–9.

Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. 2011. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry.* 68:444–454.

Ke L, Yu Z, Ping Y, Yi C. 2006. Effect of SNP at position 40237 in exon 7 of the TPH2 gene on susceptibility to suicide. *Brain Res.* 1122:24-26.

Kia-Keating B, Glatt S, Tsuang M. 2007. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 144:1048-1053.

Kim C, Seguin M, Therrien N, Riopel G, Chawky N, Lesage A, Turecki G. 2005. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry.* 162:1017–1019.

Kiyohara C, Kouichi Y. 2009. Molecular epidemiology of major depressive disorder. *Environ Health Prev Med.* 14:71-87.

Kollins S. 2009. Genética, neurobiología y neurofarmacología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Revista de Toxicomanías.* 55: 19-28.

Kristensen A, Andersen J, Jorgensen T, Sorensen L, Eriksen J, Loland C, Stromgaard K, Gether U. 2011. SLC6 Neurotransmitter Transporters: Structure, Function, and Regulation. *Pharmacol Rev.* 63:585-641.

Kushner H, Sterk C. 2005. The limits of social capital: Durkheim, suicide, and social cohesión. *Am J Public Health.* 95:1139-1143.

Li D, He L. 2007. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 12:47–54.

Lung F, Lee M. 2008. The five-item Brief-Symptom Rating Scale as a suicide ideation screening instrument for psychiatric inpatients and community residents. *BMC Psychiatry.* 8:53 - 61.

Mandelli L, Antypa N, Nearchou F, Vaiopoulos C, Stefanis, C, Serretti A, Stefanis N. 2012. The role of serotonergic genes and environmental stress on the development of depressive symptoms and neuroticism. *J Affective Disord.* 142:82–89.

Mandelli L, Serretti A. 2013. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev.* 37:2375-2397.

Mann J. 2003. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 4:819-828.

Mann J, Arango V, Avenevoli S, Brent D, Champagne F, Clayton P, Currier D, Dougherty D, Haghghi F, Hodge S, Kleinman J, Lehner T, McMahon F, Mościcki E, Oquendo M, Pandey G, Pearson J, Stanley B, Terwilliger J, Wenzel A. 2009. Candidate Endophenotypes for Genetic Studies of Suicidal Behavior. *Biol Psychiatry* 65:556-563.

Mann J, Currier D. 2010. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *Eur Psychiatry.* 25:268-271.

Mann J, Currier D, Stanley B, Oquendo M, Amsel L, Ellis S. 2006. Can biological tests assist prediction of suicide in mood disorders? *Int J Neuropsychopharmacol.* 9:465–74.

Mann J, Henteloff R, Lagattuta T, Perper J, Li S, Arango V. 1996. Lower 3H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *J Neural Transm.* 103:1337–1350.

Martínez G, Benjet C, Perez A, Gómez A, Briones M, Cárdenas M, Cruz F. 2013. Association of the catechol-o-methyltransferase gene and attention deficit

hyperactivity disorder: results from an epidemiological study of adolescents of Mexico City. *Psychiatr Genet.* 23:90-91.

McGirr A, Renaud J, Bureau A, Seguin M, Lesage A, Turecki G. 2008. Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: A predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med.* 38:407–417.

McGirr A, Turecki G. 2007. The relationship of impulsive aggressiveness to suicidality and other depression-linked behaviors. *Curr Psychiatry Rep.* 9:460–466.

Micin S, Bagladi V. 2011. Salud mental en estudiantes universitarios: Incidencia de psicopatología y antecedentes de conducta suicida en población que acude a un servicio de salud estudiantil. *Terapia psicológica.* 29:53–64.

Mittendorfer E, Rasmussen F, Wasserman D. 2008. Familial clustering of suicidal behaviour and psychopathology in young suicide attempters. A register based nested case control study. *Soc Psychiatr Epidemiol.* 43:28–36.

Monakhov M, Golimbet V, Abramova L, Kaleda V, Karpov V. 2008. Association study of three polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Russian population. *Schizophr Res.* 100:302–307.

Moore J, Gilberta J, Tsai C, Chiang F, Holdena T, Barneya N, Whitea B. 2006. A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility. *J Theor Biol.* 241:252–261.

Mouri K, Hishimoto A, Fukutake M, Shiroya K, Asano M, Nagasaki Y, Ueno Y, Shirakawa O, Nishiguchi N, Maeda K. 2009. TPH2 is not a susceptibility gene for

suicide in japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 33:1546-1550.

Moya C. 2011. Guía de práctica clínica de prevención y tratamiento de la conducta suicida. *Guías de práctica clínica en el SNS. I. Evaluación y tratamiento*. Introducción. 25-31.

Moya R. 2013. Serotonin transporter: Gene variants and neuropsychiatric disorders. *Rev Farmacol Chile*. 6:19-23.

Munafo M, Durrant C, Lewis G, Flint J. 2009. Gene x environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 65:211–219.

Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. 2000. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*. 5:32–38.

Neves F, Malloy L, Romano M, Aguilar G, Matos L, Correa H. 2010. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J Affective Disord*. 125:98-102.

New A, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever L. 2001. Suicide, impulsive aggression, and HTR1 B genotype. *Biol Psychiatry*. 50:62-65.

Nolan K, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T. 2000. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet*. 10:117–124.

Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001. Capítulo 1. La salud pública al servicio de la salud mental. 1-16.

Owen M, Cardno A, O'Donovan M. 2000. Psychiatric genetics: back to the future. *Mol Psychiatry*. 5:22-31.

Pandey G. 2013. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. 15:524-541.

Pérez B, Rivera L, Atienzo E, Castro F, Leyva A, Chávez R. 2010. Prevalence and factors associated with suicidal behavior among Mexican students. *Salud Publica Mex*. 52:324-333.

Peroutka S, Price S, Wilhoit T, Jones K. 1998. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med*. 4:14–21.

Pfeffer C, 2001. Diagnosis of childhood and adolescent suicidal behavior: Unmet need for suicide prevention. *Soc Biol Psychiatry*. 49:1055-1061.

Placidi G, Oquendo M, Malone K, Huang Y, Ellis S, Mann J. 2001. Aggressivity, suicide attempts, and depression: Relationship to cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels. *Biol Psychiatry*. 50:783–791.

Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, Zupanc T, Nedic G, Muck S, Videtic P. 2011. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. *Genes Brain Behav* 10:565-569.

Perroud N, Salzman A, Saiz P, Baca E, Sarchiapone M, Garcia M, Carli V, Vaquero C, Jausent I, Mouthon D, Vessaz M, Huguelet P, Courtet P, Malafosse A. 2010. Rare genotype combination of the serotonin transporter gene associated with treatment response in severe personality disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 153:1494–1497.

Rhodes E, Boyle M, Bridge J, Sinyor M, Links P, Tonmyr L, Skinner R, Bethell J, Carlisle C, Goodday S, Hottes T, Newton A, Bennett K, Sundar P, Cheung A, Szatmari P. 2014. Antecedents and sex/gender differences in youth suicidal behavior. *World J Psychiatry*. 4:120–132.

Sánchez A, Centurion D, Lozano J, Muñoz E, Cobos L, Villalón C. 2009. Receptores de la serotonina que inhiben el tono simpático vasopresor en la rata descerebrada y desmedulada. *Arch Cardiol Mex*. 79:83-94.

Sanders A, Cao Q, Taylor J, Levin T, Badner J, Cravchik A, Comeron J, Naruya S, Del Rosario A, Salvi D, Walczyk K, Mowry B, Levinson D, Crowe R, Silverman J, Gejman P. 2001. Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics*. 72:1–14.

Sarkar G, Kapelner S, Grandy D, Marchionni M, Civelli O, Sobell J. 1991. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. *Genomics*. 11:8–14.

Segal L, Roy A. 2001. Suicidal attempts and ideation in twins whose co-twins' deaths were non-suicides: Replication and elaboration. *Pers Individ Differences*. 31:445–452.

Roy A, Segal L. 2001. Suicidal behavior in twins: A replication. *J Affective Disord*. 66:71–74.

Roy A, Segal L, Sarchiapone M. 1995. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*. 152:1075–1076.

Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann A, Möller H. 2003. A Functional Single Nucleotide Polymorphism (V158M) in the COMT Gene Is Associated with Aggressive Personality Traits. *Biol Psychiatry*. 54:34–39.

Rutter M, Moffitt T, Caspi A. 2006. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*. 47:226-261.

Ryding E, Lindstrom M, Traskman L. 2008. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog Brain Res*. 172:307-315.

Sarmiento E, Ulloa R, Brenes M, Camarena B, Aguilar A, Hernandez S. 2014. El polimorfismo 5-HTTLPR y el intento suicida en adolescentes deprimidos. *Salud Mental*. 37:97-101.

Schneider K, Schote A, Meyer J, Frings C. 2014. Genes of the dopaminergic system selectively modulate top-down but not bottom-up attention. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 1:1–13.

Schulsinger F, Kety S, Rosenthal D, Wender P. 1979. A family study of suicide. En: Schou M, Stromgren E. Editorial. *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders*. Londres: Academic Press. p. 277-287.

Sher L, Mann J, Traskman L, Winchel R, Huang Y, Fertuck E. 2006. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord*. 90:83-89.

Shinozaki G, Romanowicz M, Passov V, Rundell J, Mrazek D, Kung S. 2013. State dependent gene-environment interaction: serotonin transporter gene-child

abuse interaction associated with suicide attempt history among depressed psychiatric inpatients. *J Affect Disord* 147:373-378.

Sokolowski M, Wasserman J, Wasseman D. 2015. An overview of neurobiology of suicidal behaviors as one meta-system. *Mol Psychiatry*. 20:56–71.

Soloff P, White R, Diwadkar V. 2014. Impulsivity, aggression and brain structure in high and low lethality suicide attempters with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 222:131-9.

Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, Hasegawa H, Kato D, Furuno T, Hirayasu Y. 2009. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology* 59:130-134.

Tait L, Michail. 2014. Educational interventions for general practitioners to identify and manage depression as a suicide risk factor in young people: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 3:145-152.

Tsai S, Hong C, Liou Y. 2011. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 35:809-817.

Tunbridge E, Harrison P, Weinberger D. 2006. Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis: Val¹⁵⁸Met and Beyond. *Biol Psychiatry*. 60:141-151.

Turecki G, Ernst C, Jollant F, Labonté B, Mechawar N. 2012. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci*. 35:14-24.

Ulloa R, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, Fresán A, Apiquian R, Cortés J, Arechavaleta B, Foullieux C, Martínez P, Hernández L, Domínguez E, Peña F.

2006. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr.* 34:36-40.
- Van K. 2003. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiatry.* 48:292-300.
- Voracek M, Loibl L. 2007. Genetics of suicide: a systematic review of twins studies. *Wien Klin Wochenschr.* 16:463-475.
- Wender P, Kety S, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. 1986. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 43:923–929.
- World Health Organization. 2014. Preventing suicide A global imperative. Risk and protective factors, and related interventions. Pages 28-44.
- World Health Organization. 2012. "Suicide prevention (SUPRE)." from http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/.
- Wyszynski D. 1998. La epidemiología genética: disciplina científica en expansion. *Rev Panam Salud Pública.* 3:26-34.
- Zhang J, Shen Y, He G, Li X, Meng J, Guo S, Li H, Gu N, Feng G, He L. 2008. Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 32:467-471.
- Zhao S, Zhang J. 2015. Suicide risks among adolescents and young adults in rural China. *Int J Environ Res.* 12:131-151.

Zhou Z, Roy A, Lipsky R, Kuchipudi K, Zhu G, Taubman J, Goldman D. 2005. Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Arch Gen Psychiatry*. 62:1109-1118.

Zupanc T, Pregelj P, Tomori M, Komel R, Paska A. 2010. No association between polymorphisms in four serotonin receptor genes, serotonin transporter gene and alcohol-related suicide. *Psychiatr Danub*. 22:522-527.