

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Estudio de asociación en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio”

**Tesis para obtener el Grado de:
Doctor en Ciencias Biomédicas**

Presenta:

Thelma Beatriz González Castro

Directores:

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Villahermosa, Tabasco.

Marzo 2021



Of. No. 0353/DACS/JAEP
09 de marzo de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Thelma Beatriz González Castro
Doctorado en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores, Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate, Dra. Leova Pacheco Gil, Dr. Jorge Luis Ble Castillo, Dra. Cristell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. Isela Esther Juárez Rojop, impresión de la tesis titulada: "**Estudio de asociación en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio**", para sustento de su trabajo recepcional del Doctorado en Ciencias Biomédicas, donde funge como Directores de Tesis la Dra. Alma Delia Genis Mendoza y el Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

- C.c.p.- Dra. Alma Delia Genis Mendoza.- Directora de tesis
- C.c.p.- Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate.- Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate.- sinodal
- C.c.p.- Dra. Leova Pacheco Gil.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Jorge Luis Ble Castillo.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Cristell Guadalupe Guzmán Priego.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 09:00 horas del día 09 del mes de marzo de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Estudio de asociación en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio"

Presentada por el alumno (a):

González	Castro	Thelma Beatriz
Apellido Paterno	Materno	Nombre (s)
Con Matricula		

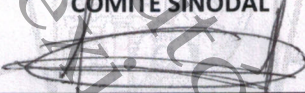
1	8	1	E	6	2	0	0	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---

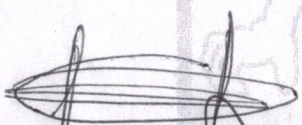
Aspirante al Diploma de:

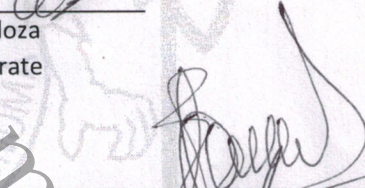
Doctorado en Ciencias Biomédicas

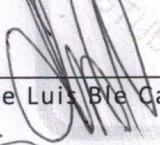
Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

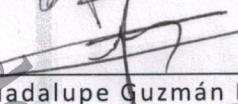
COMITÉ SINODAL

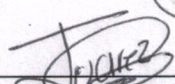

 Dra. Alma Delia Genis Mendoza
 Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate
 Directores de Tesis



Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

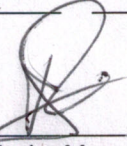

Dra. Leova Pacheco Gil


Dr. Jorge Luis Bie Castillo


Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego


Dra. Isela Esther Juárez Rojop


Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles


M.C.E. Xavier Moreno Enríquez



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 3 del mes de marzo del año 2021, el que suscribe, **Thelma Beatriz González Castro**, alumna del programa del **Doctorado en Ciencias Biomédicas**, con número de matrícula 181E62003 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "**Estudio de asociación en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio**", bajo la Dirección de la Dra. Alma Delia Genis Mendoza y el Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: thebeagoncas@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Thelma Beatriz González Castro

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

INDICE

TEMA	PÁGINA
DEDICATORIAS	1
ABREVIATURAS Y SIGLAS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. ANTECEDENTES	5
1.1 Características epidemiológicas del suicidio	5
1.1.1. Suicidio en México	6
1.2 Definición y factores de riesgo	8
1.3. Investigaciones neurobiológicas de la conducta suicida	8
1.3.1. Estudios basados en familias	10
1.3.2. Estudios basados en gemelos	10
1.3.3. Estudios basados en adopción	11
1.3.4. Estudio de asociación de genes candidatos	11
1.3.4.1. Sistema serotoninérgico	13
1.3.4.2. Sistema dopaminérgico	13
1.3.4.3. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal	14
1.3.4.4. Otros genes	14
1.3.5. Estudios de asociación del genoma completo	15
1.3.5.1 GWAS reportados en otras poblaciones	16
2. JUSTIFICACION	18
3. HIPÓTESIS	19
4. OBJETIVOS	20
4.1. General	20
4.2. Específicos	20

5. MÉTODOS	21
5.1. Estudio de asociación genética	21
5.1.1. Reclutamiento de la muestra de estudio	21
5.1.2. Diagnóstico del grupo de casos: intento de suicidio	21
5.1.3. Diagnóstico del grupo de controles: sin intento de suicidio	21
5.1.4. Criterios de inclusión/exclusión	21
5.1.5. Obtención de la muestra	22
5.1.6. Aislamiento de ADN genómico	22
5.1.7. Genotipificación: Características del microarreglo	24
5.1.8. Protocolo de laboratorio	24
5.1.9. Control de calidad	26
5.1.10. Imputación	26
5.1.11 Principios éticos	26
5.1.12. Análisis de asociación genética a nivel de gen	27
5.1.13. Análisis a nivel de variante	27
5.1.14. Predicción de análisis funcional	28
5.2. Análisis de enriquecimiento	28
5.2.1. Búsqueda de literatura	28
5.2.2. Criterios de inclusión / exclusión	28
5.2.3. Extracción de datos	28
5.2.4. Análisis estadístico	29
6. RESULTADOS	31
6.1. Estudio de asociación genética	31
6.1.1. Características de la población de estudio	31
6.1.2. Identificación de genes asociados a intento de suicidio	31
6.1.3. Asociación genética a nivel de variantes	33

6.1.4. Predicción del análisis funcional de las variantes asociadas	34
6.2. Análisis de enriquecimiento	34
6.2.1. Características de GWAS de la conducta suicida	34
6.2.2. Principales características de los genes seleccionados.	36
6.2.3. Proceso biológico GO	37
6.2.4. Vías KEGG	39
7. DISCUSIÓN	41
7.1. Asociación genética	41
7.2. Análisis de enriquecimiento	44
7.2.1. Proceso biológico GO de genes relacionados con la CS	44
7.2.2. Vías de los genes relacionados con la CS	48
7.3. Consideraciones y limitaciones finales	51
8. CONCLUSIONES	55
9. REFERENCIAS	56
10. ANEXOS	67
Tabla A.1. Participación en congresos realizados en el periodo doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.	67
Tabla A.2. Publicaciones realizadas de los resultados de la tesis doctoral.	68
Tabla A.3. <i>Publicaciones realizadas durante el periodo doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021</i>	69

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA O FIGURA (por orden de aparición)	PÁGINA
Figura 1. Principales causas de muerte por suicidio del grupo de edad de 15 a 29 años.	5
Figura 2. Tasas estandarizadas de mortalidad de suicidios por sexo, México 1990-2017.	7
Figura 3. Modelo general de la conducta suicida basado en la hipótesis de asociación genética	9
Figura 4. Modelo general de selección para los estudios de gen candidato	12
Figura 5. Gráfico general del diseño en un estudio de GWAS	16
Figura 6. Flujo de trabajo automatizado de Illumina Infinium HTS	25
Figura 7. Esquema general del proceso metodológico realizado	30
Tabla 1. Características socio-demográficas de los sujetos estudiados	31
Tabla 2. Genes asociados al intento de suicidio en población mexicana	32
Figura 8. Gráfico de Manhattan de los genes asociados	32
Tabla 3. Resumen de variantes genéticas asociadas al intento de suicidio	33
Tabla 4. Resumen de los artículos de GWAS asociados a la conducta suicida	35
Tabla 5. Principales 15 procesos biológicos implicados a los genes asociados a la conducta suicida de los GWAS.	38
Tabla 6. Principales 15 vías KEGG implicadas a los genes asociados a la conducta suicida de los GWAS	39
Figura 9. Receptor Scavenger clase A miembro 5 y su implicación	42

neurológica

Figura 10. Relación de la aldosterona con la inflamación

49

Figure 11. Relación entre inflamación y conducta

50

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

DEDICATORIAS

A Dios

Por haberme dado sabiduría para lograr mis objetivos. Gracias por estar conmigo en cada paso e iluminar mi mente y por poner en mi camino a aquellas personas que fueron mi soporte durante este periodo de estudio.

A mi madre

Por apoyarme en todo momento, por todas sus enseñanzas y valores para ser siempre una persona de bien. Igualmente, por ser un pilar para mi crecimiento académico y por su apoyo incondicional a través de toda mi vida.

A mis maestros

Agradezco mis asesores de tesis, por su dirección y motivación para la culminación de mis estudios. Igualmente por su interés constante en impulsar mi desarrollo profesional. Gracias por su confianza depositada en mi a través de todos estos años de conoconos.

A todos

Los demás que me apoyaron para terminar esta tesis les agradezco, porque por ustedes pude cumplir muchos logros.

Para todos ustedes es esta dedicatoria. ¡Gracias!

ABREVIATURAS Y SIGLAS

CS: conducta suicida

IS: intento de suicidio

IdS: Ideación suicida

VS: víctimas de suicidio

OMS: Organización Mundial de la Salud

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido

GWAS: estudios de asociación del genoma completo

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su versión IV

DIGS: Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos

MAF: frecuencia del alelo menor

HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg

GO: ontología génica

KEGG: Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto

RESUMEN

Antecedentes. Diversos estudios a gran escala reportan contribuyentes genéticos en la conducta suicida. Sin embargo, la mayor parte de la información hasta ahora se refiere a individuos caucásicos y asiáticos. Por lo tanto, el objetivo principal del presente trabajo fue llevar a cabo un estudio de asociación a nivel de genes en personas con intento de suicidio en México. Además, se exploró las posibles vías implicadas y la ontología genética de procesos biológicos de los genes asociados con la conducta suicida.

Métodos. Se reclutaron 192 individuos de dos centros clínicos en México. La genotipificación se realizó utilizando la plataforma comercial Infinium PsychArray BeadChip. Por otro lado, los análisis de enriquecimiento se realizaron en Enrichr.

Resultados. Los análisis mostraron que el gen *SCARA5* se asoció significativamente al intento de suicidio a nivel de gen (valor $p = 1.12e^{-06}$). Aunado a esto, otros genes se asociaron nominalmente con el intento de suicidio: *GHSR* (valor $p = 0.0004$), *RGS10* (valor $p = 5.13e^{-05}$) y *STK33* (valor $p = 3.62e^{-05}$). Además, el análisis de enriquecimiento reportó 130 vías *KEGG* y 924 procesos biológicos *GO* involucrados en genes relacionados con la conducta suicida.

Conclusiones. Los hallazgos revelaron que los genes *SCARA5*, *GHSR*, *RGS10* y *STK33* podrían considerarse como biomarcadores de riesgo para el intento de suicidio en la población mexicana. El análisis bioinformático de los genes asociados al comportamiento suicida reveló siete ontologías génicas y tres vías asociadas estadísticamente. Sin embargo es necesario realizar estudios experimentales para corroborar los datos encontrados. Aunque los presentes datos dan una mejor perspectiva de la participación biológica de los genes asociados con la conducta suicida en la población mexicana.

Palabras clave: estudios de asociación de todo el genoma; intento de suicidio; población mexicana

ABSTRACT

Background: Multiple large-scale studies have been performed to identify genetic contributors to suicidal behaviors (SB). Nevertheless, most of the information reported so far address Caucasian and Asian individuals. Hence, our primary aim was to conduct a gene-level association study in Mexican suicide attempters. Secondly, we explore possible pathways implicated and biological process gene ontology (GO) of genes associated with SB.

Methods: We recruited 192 individuals from two clinical centers in Mexico. Direct genotyping was performed using the commercial platform Infinium PsychArray BeadChip. Additionally, the enrichment analyses were performed in Enrichr to evaluate the KEGG pathways and GO of the genes associated with SB of GWAS

Results: Our analyses showed that *SCARA5* gene was associated to suicide intent at a gene-level with statistical significance (p -value = $1.12e^{-6}$). Other genes were nominally associated with suicide attempt: *GHSR* (p -value = 0.0004), *RGS10* (p -value = $5.13e^{-05}$), and *STK33* (p -value = $3.62e^{-05}$) genes. Furthermore, the enrichment analysis reported 130 KEGG pathways and 924 Biological process GOs involved in genes related with SB.

Conclusions: The findings revealed that *SCARA5*, *GHSR*, *RGS10* and *STK33* genes could be considered as risk biomarkers for suicide attempt behavior in our Mexican psychiatric sample. We recommend to perform larger scale analyses to have conclusive results. These evidence give a better perspective of the biological participation of genes associated with SB, which will be important to perform adequate strategies to prevent and treat SB.

Keywords: *genome-wide association studies; suicide attempt; Mexican population.*

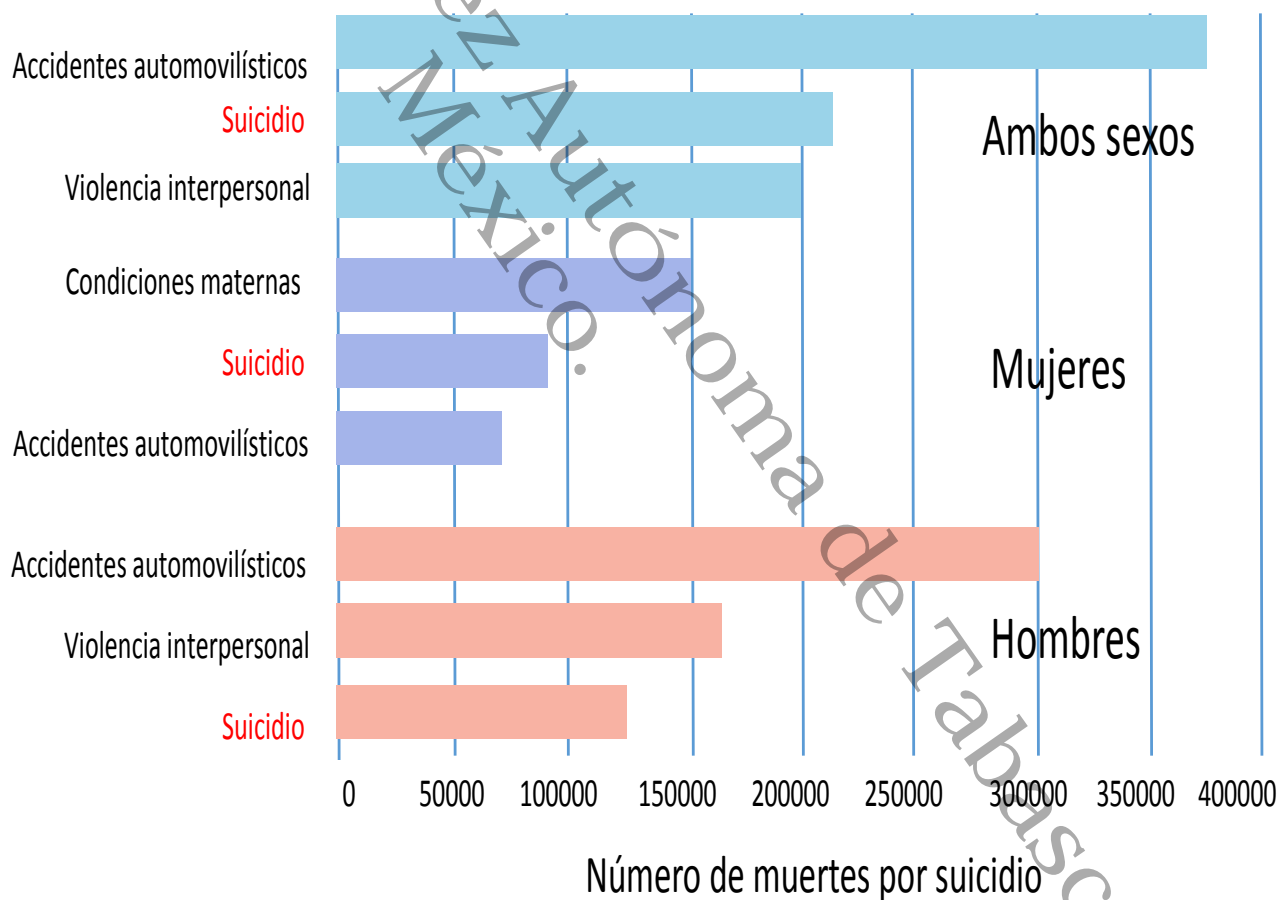
1. ANTECEDENTES

1.1. Características epidemiológicas del suicidio

El suicidio es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Cada año, cerca de 800,000 individuos mueren a causa de suicidio (Snowdon y Choi, 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la tasa global de mortalidad del suicidio es de 10.7 por cada 100,000 personas; con algunas variaciones dependiendo de la edad y el origen étnico. A nivel mundial, los suicidios son la segunda causa de mortalidad prematura en individuos de 15 a 29 años; precedidos por accidentes de tránsito, Figura 1 (James y cols., 2020).

Figura 1.

Principales causas de muerte por suicidio del grupo de edad de 15 a 29 años.



Nota: El gráfico representa las últimas cifras estadísticas reportadas por la Organización Mundial de la Salud. Adaptado de *Leading causes of death ages 15-29 years* [Gráfico], por World Health Organization. (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates) (WHO).

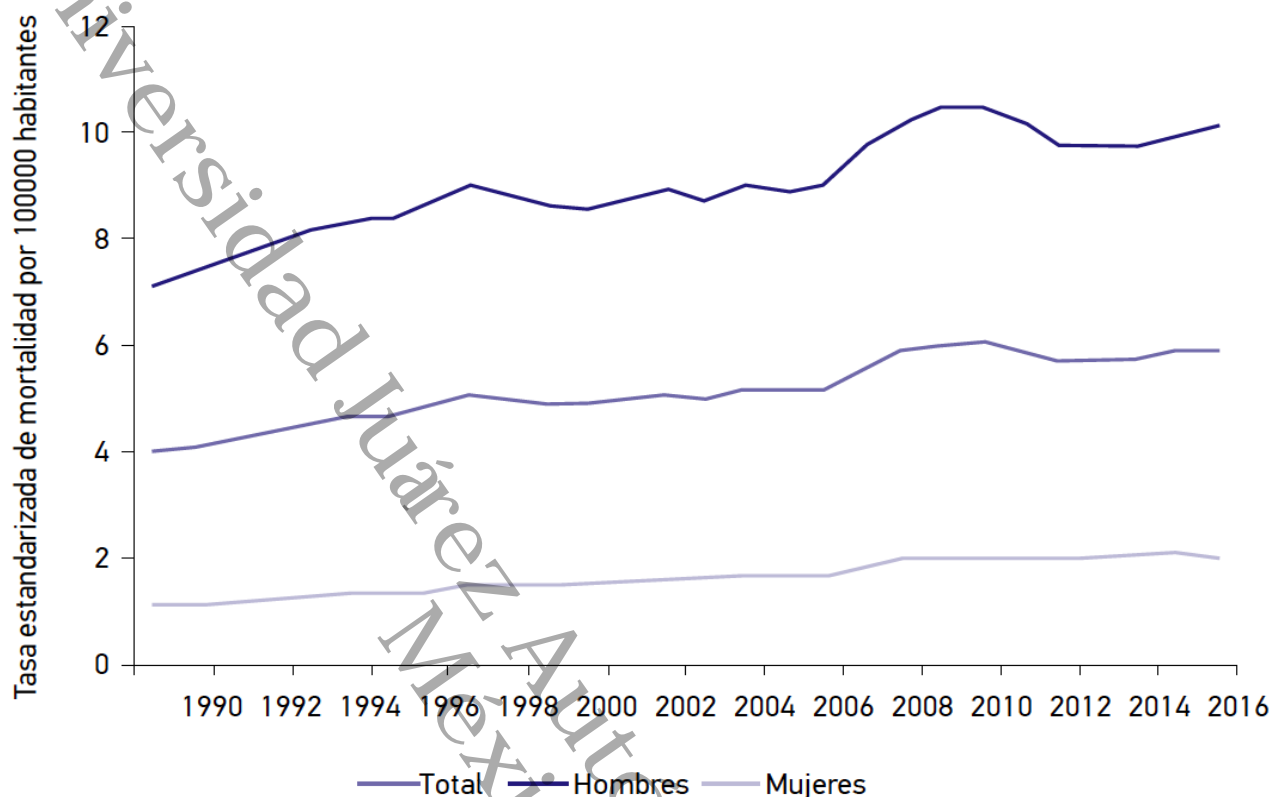
Según cifras estadísticas, el número de intentos de suicidio es 10-30 veces mayor en comparación con las muertes por suicidio (Bertolote y cols., 2010). En los Estados Unidos de América ascienden entre 100 y 200 los intentos de suicidio en adolescentes de 15 a 24 años de edad (Bachmann, 2018). Los métodos más utilizados son la asfixia, las armas de fuego y el envenenamiento (pesticidas, en particular) (Bachmann, 2018; Vigo y cols., 2020). En América Latina y el Caribe, la tasa ajustada por edad es de 9.2 (8.4 en hombres y 4.1 en mujeres). La mortalidad por suicidio sigue siendo más alta en los hombres que en las mujeres (razón hombre-mujer de 3.8); sin embargo, en las mujeres existe más intentos de suicidio (Baldessarini, 2019; Mirahmadizadeh y cols., 2020). Este fenómeno es conocido como la paradoja del suicidio.

1.1.1. Suicidio en México

Según un análisis secundario basado en el estudio de la Carga Global de la Enfermedad, el número de suicidios en México incrementó de 2.851 en 1990 a 7.634 en 2017. La Figura 2 refleja la tasa de mortalidad, que aumentó para ambos sexos; al pasar de 4 suicidios por 100, 000 habitantes en 1990 a 5.9 suicidios en 2017. La tasa femenina aumentó en mayor proporción que la masculina (84% vs. 42%), por lo que la razón hombre/mujer de las tasas varió de 6.4 suicidios masculinos por cada suicidio femenino en 1990 a 4.9 en 2017 (Cervantes y Montaña, 2020).

Figura 2.

Tasas estandarizadas de mortalidad de suicidios por sexo, México 1990-2017.



Nota: Tomado de “*Study of suicide burden of mortality in México 1990-2017*”, por Cervantes, 2020, *Rev Bras Epidemiol*, 23 (e200069).

Esta tendencia tiene relación con el último informe por la OMS que registra un aumento de las tasas de muerte por suicidio en el periodo de 2000 al 2016 del 3.6% al 5.1% por cada 100,000 habitantes en México. Dicho aumento también se observa si se analiza según el género que va de 6.1% a 8.0% en hombres y de 1.1% a 2.3% en mujeres (Borges y cols., 2019). En este sentido, un grupo de investigadores evaluaron los cambios de la conducta suicida en México en dos encuestas transversales entre 2001 y 2013 en un grupo de 19 a 26 años de edad. En el cual encontraron que tanto la ideación y el intento de suicidio aumentaron en un periodo de 12 años en el área metropolitana de la Ciudad de México (Borges y cols., 2019).

1.2. Definición y factores de riesgo

El término suicidio fue acuñado por Thomas Brown (1642), proviene de la etimología latina: *sui*, de sí mismo y *caedere*, matar. Principalmente en la conducta suicida se detectan: a) los actos fatales o suicidio consumado, b) los intentos de suicidio, con intención y planeación del suicidio y c) la ideación suicida, que suele ser un paso previo al intento de morir por suicidio (Borges y cols., 2019; Goodfellow y cols., 2020).

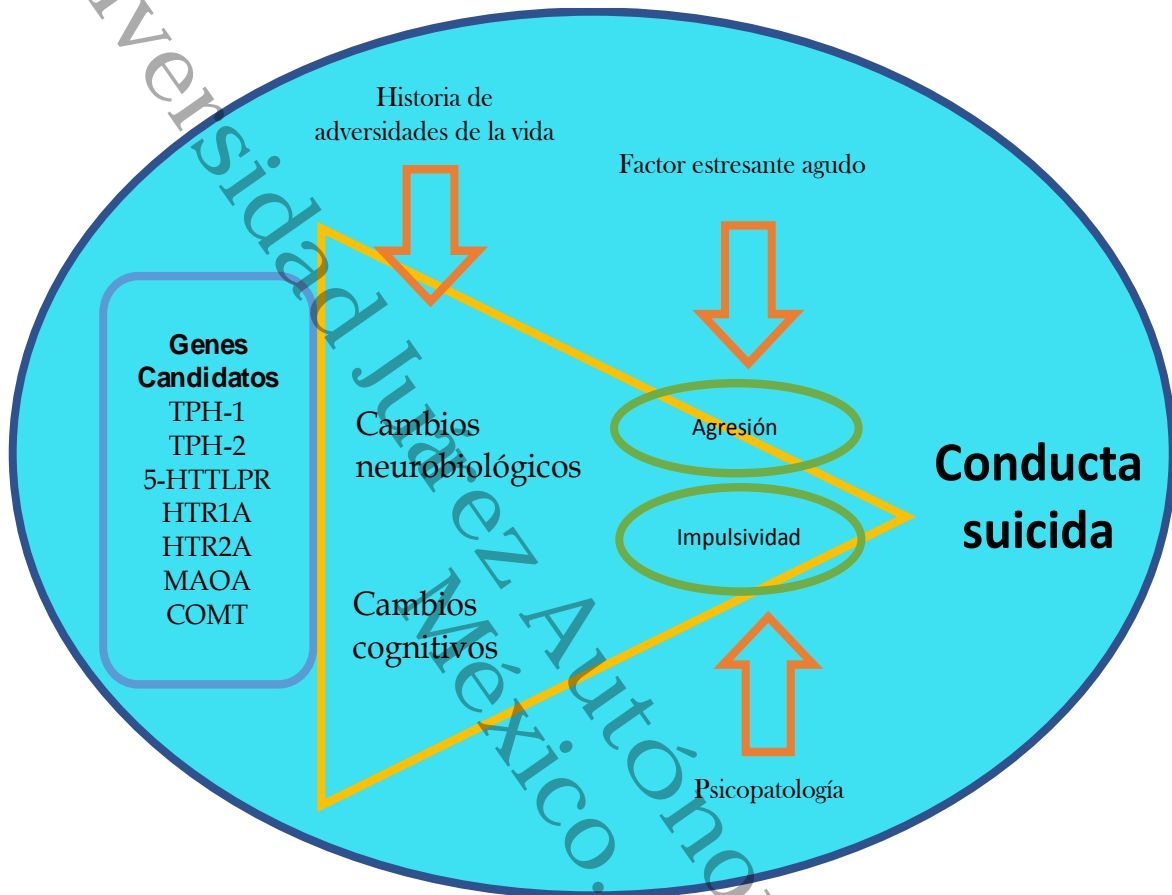
Tener historia de intento de suicidio es uno de los predictores más fuertes de muerte posterior por suicidio. Por lo tanto, monitorear la tasa, el patrón demográfico y los métodos de intentos de suicidio son un componente clave de los esfuerzos de prevención del suicidio. Sin embargo, a la conducta suicida se le considera un evento multifactorial en el que participan factores sociales, biológicos y ambientales. A la fecha se cuenta con datos que nos indican que la conducta suicida es precedida por algunos factores de riesgo de los que destacan las enfermedades psiquiátricas, como son desórdenes de ansiedad, depresión, abuso de sustancias, trastornos de la personalidad, esquizofrenia y trastorno de pánico. Otros factores de riesgo para el acto suicida son el estado civil, estar desempleado, historia de maltrato, abuso infantil y enfermedades neurológicas. Sin embargo, los eventos socioculturales no explican en su totalidad la conducta suicida por lo que se sugiere que factores biológicos-genéticos pudieran estar participando en la patogénesis de la conducta suicida. Por esta razón, diversos estudios de asociación genética proponen genes involucrados a la conducta suicida (Borges y cols., 2010).

1.3. Investigaciones neurobiológicas de la conducta suicida

El suicidio es un resultado frecuente de eventos multifactoriales, existe evidencia que respalda la hipótesis de que el suicidio tiene una contribución hereditaria, Figura 3 (Lin y cols., 2014).

Figura 3.

Modelo general de la conducta suicida basado en la hipótesis de asociación genética.



Nota: Adaptado de "Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population" (pp 1017-1019), Kim, 2018, *Am J Psychiatry*, 162 (5).

La evidencia disponible deriva principalmente de estudios epidemiológicos o clínicos que en esencia indican que la relación biológica cercana con los sujetos que murieron por suicidio se asocia con un mayor riesgo. En primer lugar, los estudios basados en familias en general informan sobre el aumento del riesgo del comportamiento suicida entre los familiares de los casos de los sujetos muertos por suicidio en comparación con los familiares de los sujetos no suicidas. Además, los esfuerzos para establecer las contribuciones de la herencia, y para separarlos de los factores ambientales reportan hallazgos firmes de una mayor asociación de

riesgo de la conducta suicida entre los gemelos idénticos que en los hermanos fraternales u otros familiares. De igual forma, los estudios de adopción indican un mayor riesgo suicida entre familiares biológicos que entre los adoptivos de los sujetos que murieron por suicidio (Brent y Melhem, 2008; Schosser y cols., 2011).

1.3.1. Estudios basados en familias

Los estudios basados en familias comparan la tasa de suicidio o la conducta suicida en los familiares de los sujetos que murieron por suicidio. Dichos estudios varían en su diseño metodológico, por lo que muestran distintos resultados (historia familiar de suicidio consumado o intento de suicidio, o la combinación de ambas), la elección del probando (suicidio consumado o intento de suicidio), la elección del grupo de comparación (población general o psiquiátrico) o el método de evaluación de la participación de la carga familiar (entrevista directa o historia familiar). Sin embargo, a pesar de las variaciones de metodología, los resultados son muy similares en todos los estudios, lo cual indica una fuerte relación entre la conducta suicida en las familias. Además, estos estudios apoyan la hipótesis de que el fenotipo clínico de la conducta suicida que se transmite incluye tanto el intento de suicidio como el suicidio consumado, ya que la tasa de suicidio es tan alta en las familias de los que intentan suicidarse, como en las familias de los individuos que completan el suicidio (Gniwa y cols., 2019; Rosenbaum Asarnow y cols., 2019; Wei y cols., 2019). Por ejemplo, un estudio reportó que los familiares de los sujetos que murieron por suicidio presentaron hasta 10 veces mayor riesgo de suicidio e intentos suicidas comparados con el grupo control (Kim y cols., 2005). Por la tanto, con base en estas investigaciones se corrobora la evidencia de que en la conducta suicida existe un componente genético.

1.3.2. Estudios basados en gemelos

A pesar de que los estudios basados en familias demuestran un componente genético en la conducta suicida el gran inconveniente de este diseño, es que podría estar influenciado por el ambiente. La metodología basada en estudios de gemelos es útil para controlar esta influencia. Hay evidencia que reporta mayor

riesgo de presentar conducta suicida en gemelos monocigotos comparados con gemelos dicigotos (Baldessarini y Hennen, 2004; Fu y cols., 2002). En base a la evidencia, investigadores estiman una heredabilidad de entre 35 a 55% para intento de suicidio y aproximadamente un 20% para el suicidio consumado. Por lo tanto, estos resultados nos permiten inferir que el factor genético está presente en la conducta suicida, independiente a los factores ambientales.

1.3.3. Estudios basados en adopción

En Dinamarca, se llevó a cabo uno de los estudios clásicos de adopción sobre suicidio, donde compararon las tasas de suicidio entre los parientes biológicos y adoptivos de los individuos que murieron por suicidio que fueron adoptados y un grupo control. En este estudio encontraron una tasa de suicidio seis veces mayor en los parientes biológicos de los sujetos que murieron por suicidio que fueron adoptados en comparación con sus parientes adoptivos o en los sujetos adoptados que fueron tomados como controles. Adicionalmente, reportaron que dichas tasas de suicidio eran independientes, si los sujetos adoptados eran pacientes psiquiátricos o no (Schulsinger F, 1979). A pesar de que en los estudios basados en adopción no fue posible determinar si hay una responsabilidad genética para el suicidio, este tipo de investigación permite una mejor evaluación del efecto genético y ambiental. De igual forma permite un mejor discernimiento de los efectos genéticos no aditivos y reduce las influencias potencialmente confusas de los cambios generacionales (Petersen y cols., 2014).

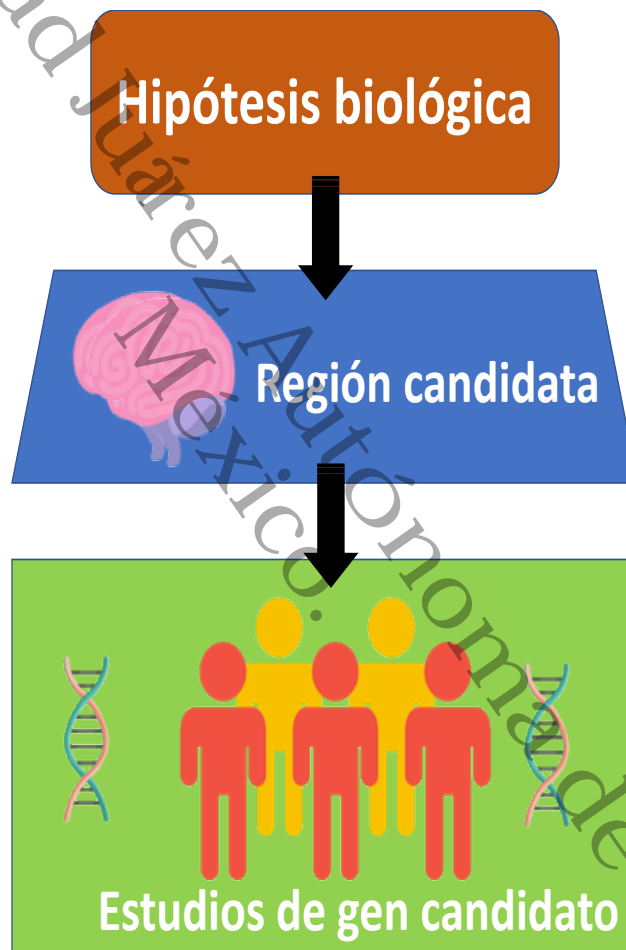
1.3.4. Estudio de asociación de genes candidatos

Una parte importante en el estudio de la diátesis genética de suicidio son los estudios de asociación de genes candidatos; la mayoría de estos se tratan de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). En ellos se compara la frecuencia del supuesto genotipo de riesgo de un gen candidato entre los individuos afectados por la enfermedad y los sujetos sanos, teniendo siempre ambos grupos la misma procedencia poblacional. En el supuesto de que existiera una frecuencia significativamente mayor del genotipo de riesgo entre los individuos afectados

respecto a los sanos, podríamos afirmar la existencia de una asociación entre ese genotipo y la enfermedad (Erlangsen y cols., 2018; Pawlak y cols., 2016). En los estudios de asociación el gen candidato es elegido por su implicación en la neurobiología de la enfermedad o por que se encuentra localizado en una zona descrita como ligada a la aparición del trastorno, Figura 4.

Figura 4.

Modelo general de selección para los estudios de gen candidato



Nota: El esquema representa que el primer punto de selección de un gen candidato es una hipótesis biológica *a priori*. En tu esquema, podrías poner el esquema de un gen

1.3.4.1. Sistema serotoninérgico

Dentro de los estudios de asociación de genes candidatos en la conducta suicida, el sistema serotoninérgico ha sido el más investigado como biomarcador de riesgo para el comportamiento suicida. Esto debido en gran parte, al papel que desempeña la serotonina en la regulación del estado de ánimo. Unos de los genes propuestos son los que codifican a las isoenzimas triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) y triptófano hidroxilasa 2 (TPH2). De estos, el polimorfismo A779C (rs1799913) del gen *TPH1* reportó asociación entre el alelo A y altos niveles de metabolitos de serotonina (5HIAA) en el líquido cefalorraquídeo de personas que intentaron suicidarse. De igual forma, el genotipo CC de la variante A218C (rs1800532) está relacionado con los niveles más bajos de la enzima TPH1 en la corteza prefrontal de individuos con intento de suicidio (Nielsen y cols., 1994; Ono y cols., 2002).

Por otra parte, otros genes candidatos de interés son la familia de los receptores de serotonina; como por ejemplo *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR2C*, entre otros. Se tiene evidencia que reporta la participación del polimorfismo C-1019G (rs6295) del gen *HTR1A* en la conducta suicida. Específicamente, el alelo G está relacionado con una alta expresión del gen en sujetos víctimas del suicidio en una población de ascendencia canadiense-francesa en comparación con controles sanos (Lemonde y cols., 2003).

1.3.4.2. Sistema dopaminérgico

En el sistema dopaminérgico el polimorfismo comúnmente estudiado es el Val158Met (rs4680) del gen que codifica la enzima catecol-O-metil transferasa (*COMT*); la cual desactiva la dopamina y norepinefrina por la adición de un grupo metilo de S-adenosilmetionina. De dicho polimorfismo, el alelo Met es asociado con una baja termoestabilidad y menor actividad enzimática. Adicionalmente, se está explorando la participación de las variantes C957T (rs6277), -1411ns/del (rs1799732) del gen del receptor de dopamina (*DRD2*) (Du y cols., 2014; Gonzalez-Castro y cols., 2018; Sun y cols., 2016; Tovilla-Zárate y cols., 2011).

1.3.4.3. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) es un componente importante para el sistema de respuesta al estrés. A consecuencia de eso, Wasserman y colaboradores (2008), propusieron dos polimorfismos (rs1870393 y rs3176921) del gen que codifica a la hormona liberadora de corticotropina (*CRH*) como factores de riesgo al intento de suicidio (Wasserman y cols., 2008). De igual forma, para el alelo T de los polimorfismos rs4792887 y rs1396862 del gen receptor de *CRH1* existe un riesgo estadístico para el intento de suicidio; particularmente en hombres (Bastos y cols., 2017; Wasserman y cols., 2008). Además, también se presenta al gen de la proteína de unión a FK506 (*FKBP5*) como gen candidato para biomarcador a suicidio (Willour y cols., 2009).

1.3.4.4. Otros genes

Por otra parte, también fue examinado el gen del factor neurotrópico derivado de cerebro (*BDNF*); del cual la variante que recibe principalmente el mayor interés es Val66Met (rs6265). La evidencia reporta una asociación estadística del alelo Val en sujetos bipolares violentos que intentaron suicidarse en comparación a controles sanos (Vincze y cols., 2008). En este sentido, las moléculas de señalización también son investigadas en el comportamiento suicida. Por ejemplo, los marcadores rs1130214 y rs2494746 que se encuentran en el gen que codifica para la molécula de señalización intracelular proteína quinasa B (*ATK1*) se asociaron con intento de suicidio usando un método violento intento (Magno y cols., 2010).

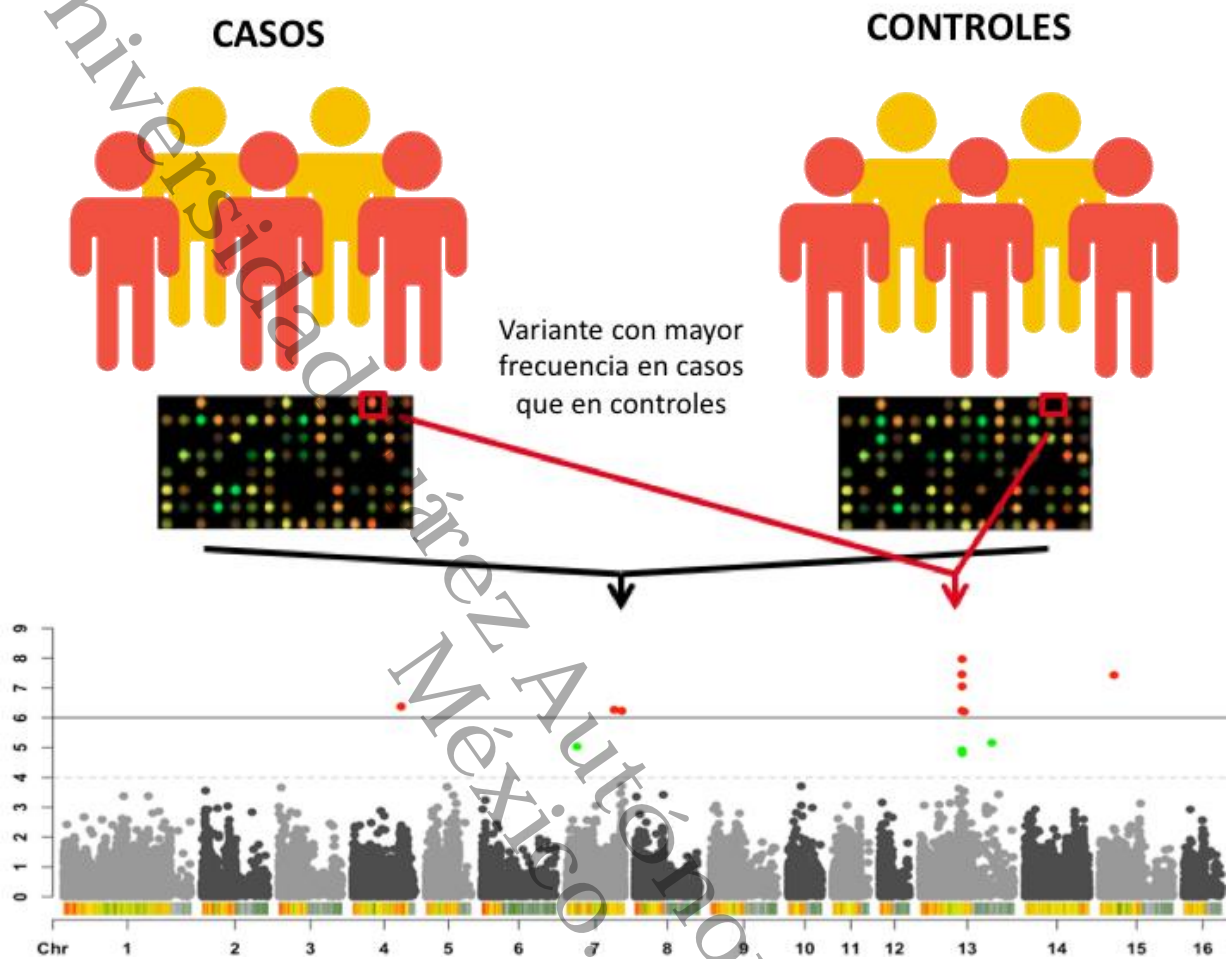
Aunado a lo anterior, otros genes implicados en la conducta suicida son: apolipoproteína E (*ApoE*), colescistoquinina (*CKK*), espermina/espermidina N-acteiltransferasa (*SAT1*), 14-3-3 epsilon, el regulador de la señalización de la proteína G 2 (*RGS2*), óxido nítrico sintasa neuronal (*NOS1*) entre otros (Fiori y Turecki, 2011; Gao y cols., 2013; Gonzalez-Castro y cols., 2015; Sears y cols., 2013).

1.3.5. Estudios de asociación del genoma completo

El desarrollo de mejores técnicas permitió realizar estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para la búsqueda de esa posible poligenia presente en la conducta suicida. Los GWAS son una técnica ampliamente utilizada en investigación genética humana para indagar variaciones del ADN asociadas con enfermedades humanas comunes. La tecnología de genotipado de esta técnica permite analizar de forma rápida millones de SNPs. Las variantes asociadas con un rasgo, o dentro del mismo haplotipo que una variante asociada con un rasgo, están con mayor frecuencia en los casos que en los controles; no se entiende Figura 5. Los GWAS son calificados como un diseño libre de hipótesis, lo que contrasta con el diseño de los estudios de gen candidato. Uno de los objetivos principales de los GWAS es sugerir nuevos genes candidatos que no se podrían formular a priori con el conocimiento actual de tenemos de la neurobiología del suicidio (Lopes y McMahon, 2019; Otsuka y cols., 2019). A pesar de los estudios de asociación de genes candidatos nos muestran una variedad de posibles polimorfismos que pueden ser utilizados como biomarcadores de riesgo para la conducta suicida, frecuentemente este tipo de diseño genera limitaciones que son criticadas porque pueden generar grande influencia en los resultados obtenidos. En cuanto más evidencia existe, se confirma más la hipótesis de un trasfondo poligenético de la conducta suicida y no de un solo gen.

Figura 5.

Gráfico general del diseño en un estudio de GWAS



Nota: Los experimentos de GWAS están diseñados para comparar la frecuencia de variantes en casos (individuos con fenotipo) que controles (individuos sin fenotipo). Adaptado *Genome wide association studies* [Gráfico], por EMBL-EBI training, (<https://www.ebi.ac.uk/training-beta/online/courses/human-genetic-variation-introduction/types-of-genetic-variation-studies/genome-wide-association-studies/>).

1.3.5.1. GWAS reportados en otras poblaciones

En una muestra de 706 pacientes depresivos tratados con escitalopram o nortriptilina, fueron evaluados para determinar el aumento de la conducta suicida durante doce semanas de tratamiento (Perroud y cols., 2012). Los autores

encontraron que la variante rs11143230 está asociada significativamente con el aumento de la conducta suicida durante el tratamiento con antidepresivos. De igual forma, sus resultados mostraron asociación del gen del canal de potasio dependiente de voltaje (*KCNIP4*) con aumento de la suicidabilidad, cuando los pacientes están tomando escitalopram (Perroud, 2011; Perroud y cols., 2012). En otro estudio con pacientes bipolares, encontraron una señal estadísticamente significativa con la variante rs300774, la cual se encuentra en una región intergenica a 2p25 en desequilibrio de ligamiento con los genes *SH3YL1*, *ACP1* y *FAM150B* (Willour y cols., 2012). Adicionalmente, en una investigación post-mortem, en las regiones prefrontales de sujetos que murieron por suicidio, encontraron una expresión significativa del gen *ACP1* comparándolo con los cerebros de personas no suicidas (Willour y cols., 2012). Otro trabajo en una población de pacientes depresivos, se encontró una asociación del gen que codifica al gen A de la 4 familia de portadores de soluto 4 (*SLC4A4*) (Schosser y cols., 2011).

El estudio de asociación del genoma completo es una herramienta importante en la investigación genética del suicidio; principalmente en el comportamiento suicida y en las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados son en poblaciones caucásicas y asiáticas. Por lo tanto, se necesitan más trabajos para poder alcanzar una mejor caracterización de la conducta suicida y así poder tener una comprensión más clara de cómo funcionan los marcadores genéticos y al mismo tiempo aclarar las evidencias obtenidas del análisis del genoma completo en otras poblaciones.

2. JUSTIFICACIÓN

La conducta suicida junto con sus diferentes severidades (ideación, intento y muerte por suicidio) son un problema de salud pública. En el mundo, cada año existen al menos un millón de muertes por suicidio. Esto representa un reto a los servicios de salud para poder prevenir el morir por suicidio. Relacionado a esto, estudios reportan un aumento en las tasas de incidencia de muerte por suicidio en México; donde el suicidio es la segunda causa de muerte entre los jóvenes. En consecuencia, el foco de interés de diversas investigaciones es la búsqueda de factores predisponentes o distales en la patogénesis suicida. Según estudios basados en familias, adopción y gemelos en el suicidio existe un componente genético, cuya heredabilidad está en un rango de 30 al 55% aproximadamente. En los estudios de gen candidato de la conducta suicida existen varios genes propuestos como marcadores de riesgo; sin embargo, estos son seleccionados en base a su implicación biológica. Cada vez es más evidente que la etiología del suicidio es poligenética; lo cual implica genes y variantes genéticas con pequeños efectos a través de varios neurosistemas. El estudiar las variantes genéticas en todo el genoma, permite sugerir nuevos genes candidatos que no se podrían formular a priori con el conocimiento actual de tenemos de la neurobiología del suicidio. No obstante, la mayoría de los GWAS son reportados en poblaciones caucásicas o asiáticas. Debido a la problemática anterior, es fundamental realizar estudios de asociación del genoma completo en la población mexicana con el fin de explorar la genética del suicidio. Ya que la variabilidad poblacional mexicana podría aportar factores de riesgo únicos para la población que pudieran estar influyendo a la conducta suicida.

3. HIPÓTESIS

Existen genes y variantes genéticas que aumentan el riesgo de intento de suicidio en la población mexicana.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4. OBJETIVOS

4.1. General

Realizar un estudio de asociación en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio.

4.2. Específicos

- Describir las características sociodemográficas principales de los pacientes con intento de suicidio.
- Determinar variantes candidatas en los pacientes con intento de suicidio a través de un tamizaje del genoma completo.
- Predecir el efecto funcional de los polimorfismos de los genes asociados en los pacientes con intento de suicidio.
- Identificar vías involucradas en la conducta suicida en estudios de GWAS a través de un análisis de enriquecimiento.
- Identificar la ontología génica de los genes asociados a suicidio en la conducta suicida en estudios de GWAS a través de un análisis de enriquecimiento.

5. MÉTODOS

5.1. Estudio de asociación genética

5.1.1. Reclutamiento de la muestra de estudio

Los sujetos diagnosticados con intento de suicidio ($n=37$) fueron reclutados del área de Psiquiatría de dos centros clínicos del país: el Hospital General “Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal” en el municipio de Comalcalco, Tabasco y del Grupo Médico Carracci en la Ciudad de México. Con respecto al grupo de comparación ($n=155$), fue colectado del banco de sangre o de consulta externa de los mismos centros clínicos. El total de la muestra estudiada fue de 192 sujetos.

5.1.2. Diagnóstico del grupo de casos: intento de suicidio

El intento de suicidio fue definido como un acto autodestructivo con la finalidad de terminar la vida (Borges y cols., 2019). Asimismo, cada paciente cumplió con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su versión IV (DSM IV, por sus siglas en inglés). Subsecuentemente, el diagnóstico de los pacientes fue confirmado a través de la versión en español de Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (DIGS, por sus siglas en inglés).

5.1.3. Diagnóstico del grupo de controles: sin intento de suicidio

En el grupo de comparación se incluyó los sujetos, que a través de una inspección médica por los mismos psiquiatras especializados, se descartó cualquier conducta suicida ya sea actual o pasada, o algún historial familiar de suicidio.

5.1.4. Criterios de inclusión/exclusión

Para la elección de los sujetos de los grupos de casos y controles se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para poder formar ambos grupos.

Los criterios de inclusión de inclusión fueron los siguientes:

- Tener ascendencia mexicana al menos hasta los abuelos.

- Aceptar de forma voluntaria firmar el consentimiento informado, ya sea por el o uno de los familiares responsables.
- Acceder donar una muestra de sangre para los análisis necesarios.
- Haber terminado todas las entrevistas para un diagnóstico correcto.

Los criterios de exclusión fueron:

- Rechazar la toma de muestra de sangre.
- Tener información incompleta de las entrevistas clínicas que impida realizar un diagnóstico.
- Si en el grupo de casos se reveló que la auto-agresión fue una conducta no fue con la finalidad de terminar la vida. No se entiende la redacción
- Si en el grupo control se reportó alguna conducta suicida o historia familiar de suicidio; así como alguna discapacidad mental.

5.1.5. Obtención de la muestra biológica

Posterior a la aplicación de las entrevistas y el diagnóstico de los casos y controles, se obtuvo una muestra de sangre periférica (5-10 ml) por punción endovenosa empleando tubos vacutainer BectonDickinson con anticoagulante (EDTA al 0.5%).

5.1.6. Aislamiento de ADN genómico

El ADN se extrajo de una muestra de aproximadamente de 3mL de sangre total tanto para el grupo de casos y controles; utilizando el kit de purificación del ADN de Wizard® Genomic (A1620). El protocolo para el aislamiento del ADN genómico fue el siguiente:

- Paso 1: se agregó un volumen de 9 mL de solución de lisis celular a un tubo de centrifuga estéril de 15 mL.
- Paso 2: posteriormente, se agitó suavemente el tubo de sangre hasta que quedo bien mezclado; luego se transfirió la sangre al tubo con la solución de lisis celular. Se mezcló el contenido invirtiendo el tubo 5-6 veces.

- Paso 3: dicha mezcla se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente (se invirtió 2 a 3 veces durante la incubación) para lisar las células rojas. En seguida, se centrifugó a 2,000 × g durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- Paso 4: después, se retiró y desechó la mayor cantidad posible de sobrenadante sin alterar el sedimento blanco visible (aproximadamente 50–100µL de líquido residual). Los pasos 1 al 4 se repitieron según las condiciones en la que se encontrará la muestra.

Nota: aquellas muestras donde el pellet pareció contener solo glóbulos rojos, se agregó una alícuota adicional de solución de lisis celular después de eliminar el sobrenadante sobre el sedimento celular, y luego se repitieron los pasos 3 y 4.

- Paso 5: Posteriormente, el tubo se agitó vigorosamente en el vortex hasta que los glóbulos blancos se suspendieron (10–15 segundos).
- Paso 6: se agregó 3mL de la solución de lisis nuclear al tubo que contiene las células resuspendidas y se incubó la solución a 37 ° C.
- Paso 7: consecutivamente, se adicionó 1mL de la solución de precipitación proteica a la solución de lisis nuclear, y se agitó vigorosamente durante 10-20 segundos en el vortex.
- Paso 8: seguidamente, se centrifugó a 2,000 × g durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- Paso 9: Se transfirió el sobrenadante a un tubo de microcentrífuga limpio de 1.5 mL que contenía 3 mL de isopropanol a temperatura ambiente.

Nota: en casos donde quedará algo de sobrenadante en el tubo original que contiene el sedimento de proteínas, se dejó este líquido residual en el tubo para evitar contaminar la solución de ADN con la proteína precipitada.

- Paso 10: después, se mezcló suavemente la solución por inversión hasta que las hebras blancas de ADN formaron una masa visible.

- Paso 11: posteriormente, se centrifugó a 2,000 × g durante 1 minuto a temperatura ambiente.
- Paso 12: se decantó el sobrenadante y se agregó una muestra de etanol al 70% a temperatura ambiente al ADN. se invirtió suavemente el tubo varias veces para lavar el sedimento de ADN y los lados del tubo. Se centrifugó como en el paso 11.
- Paso 13: se continuó aspirando cuidadosamente el etanol. Luego se invirtió el tubo en un pedazo papel absorbente limpio y secó al aire el pellet durante 10–15 minutos.
- Paso 14: finalmente, se agregó 250 µL solución de rehidratación de ADN al tubo y se rehidrató el ADN incubando a 65 °C durante 1 hora. Se, mezcló periódicamente la solución golpeando suavemente el tubo.
- Paso 15: se almacenó el ADN extraído de 2–8 ° C

5.1.7. Genotipificación: Características del microarreglo

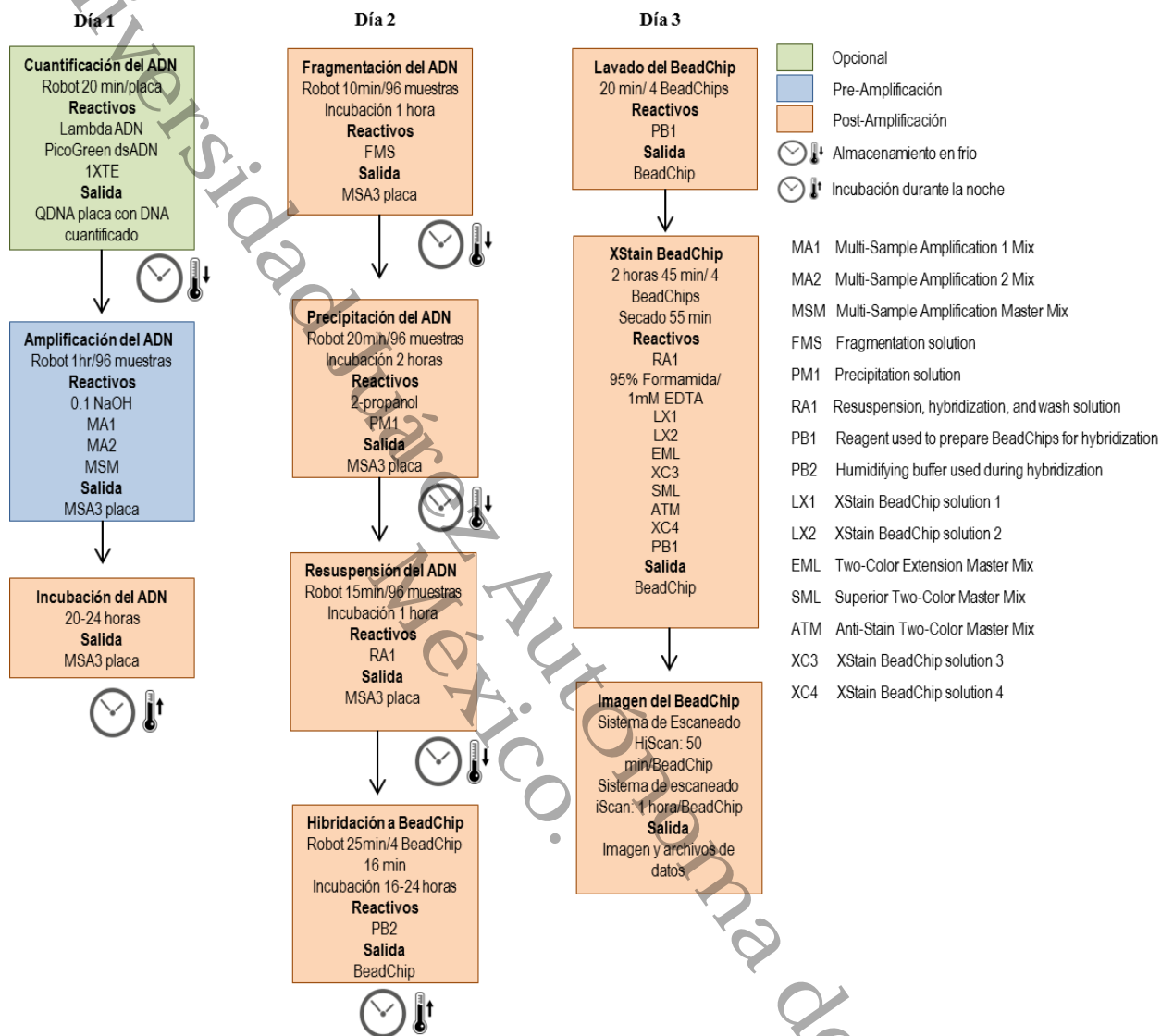
La genotipificación fue realizada con la plataforma comercial de Infinium PsychArray-24 v1.2 BeadChip (PsychChip, Illumina, San Diego, CA, USA). El contenido de Infinium PsychArray-24 v1.2 BeadChip incluye ~271,000 SNPs probados en Infinium Core-24 BeadChip, ~277,000 marcadores de Infinium Exome-24 BeadChip, y ~50,000 marcadores asociados con trastornos comunes en psiquiatría. Estos marcadores contienen variantes genéticas asociadas con la investigación de afecciones psiquiátricas comunes, tales como: esquizofrenia, bipolaridad, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, anorexia nervosa, síndrome de Tourette.

5.1.8 Protocolo de laboratorio

Para la genotipificación se siguieron los criterios de la guía del protocolo de laboratorio automatizados de Illumina Infinium High Throughput Screening (HTS), el cual se resume en la Figura 6.

Figura 6.

Flujo de trabajo automatizado de Illumina Infinium HTS



Nota: El gráfico representa un resumen de la metodología automatizada del microarreglo Illumina Infinium. Adaptada *Infinium HTS Assay* [Gráfico], por Illumina support, (https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf)

5.1.9. Control de calidad

Las tasas de intensidad fueron convertidas a formatos de archivos PLINK utilizando la plataforma Genome Studio. Posteriormente, los procedimientos de control de calidad iniciales fueron realizados en PLINK. En este sentido, los individuos o variantes fueron excluidos basados en el siguiente criterio:

- Individuos y variantes con una tasa de llamado menor que el 95%
- Variantes con una frecuencia del alelo menor (MAF, por sus siglas en inglés) inferior al 5%.
- Variantes por un valor de p inferior a 1×10^{-6} para la prueba de chi-cuadrada del Equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE, por sus siglas en inglés)
- Individuos que en el análisis de identidad por descendencia (IBD, por sus siglas en inglés) tengan un $p_{ihat} \geq 0.1$.

5.1.10. Imputación

Posteriormente, para tener una mayor cobertura de los polimorfismos en el genoma, se realizó un proceso de imputación. Para dicho proceso se utilizó el programa Beagle con el panel de referencia del proyecto de 1000 genomas multiétnicos. Después de la imputación, se consideró todas las variantes con un MAF superior al 1% y una dosis alélica imputada superior a 0.4 como límite. A consecuencia de lo anterior, la imputación dio un total de 4,835,917 SNPs.

5.1.11. Principios éticos

El protocolo de este proyecto de investigación fue aprobado por el Instituto Nacional de Medicina Genómica (número de registro: 23/2015/4). Todos los participantes se les explicó primeramente de forma verbal y después escrita los objetivos y procedimientos del proyecto. Después de la explicación se prosiguió a la firma del consentimiento informado. El protocolo fue desarrollado y cumple con los criterios de la declaración de Helsinki de 1964.

5.1.12. Análisis de asociación genética a nivel de gen

Para evaluar la asociación a nivel de gen en el fenotipo de intento de suicidio, se realizó un análisis generalizado utilizando el intento de suicidio como variable binaria. El análisis de asociación genética a nivel de gen fue ejecutado con el programa MAGMA. Se evaluó los datos bajo tres diferentes modelos:

- Regresión de los componentes principales
- Prueba de asociación de media de SNPs
- Prueba de asociación de SNPs principales

Todos los modelos fueron ajustados por edad, género y diagnóstico base y los primeros cinco componentes principales de la ancestría global. La ancestría global se realizó con un panel de marcadores de ancestría informativos previamente publicados para diferencias poblaciones americanas; los componentes principales fueron calculados con el software GCTA. Con respecto a la significancia estadística, se consideró la ponderación de los valores de p de los tres diferentes modelos del análisis a nivel de gen. En consecuencia, un valor de p inferior a 1×10^{-05} se tomó significativo a nivel de gen y un valor de p menor a 1×10^{-04} fue considerado como estadístico nominal significativo a nivel de gen.

5.1.13. Análisis a nivel de variante

Una vez encontrados los genes asociados a intento de suicidio por el análisis a nivel de gen, se llevó a cabo un análisis anidado de variante puntual en dichos genes. Para el análisis a nivel de variante se extrajo todas las variantes imputadas y se realizaron pruebas de asociación genética al intento de suicidio mediante un análisis de regresión logística en PLINK. Todos los modelos fueron ajustados por edad, género, diagnóstico base y los primeros cinco componentes principales de ancestría global.

5.1.14. Predicción de análisis funcional

Se predijo el efecto potencial de los polimorfismos de los genes asociados con intento de suicidio usando la herramienta bioinformática Regulome DB database.

5.2. Análisis de enriquecimiento

5.2.1 Búsqueda de literatura

Los datos fueron obtenidos en las bases de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) y Scopus (<https://www.scopus.com/search/>). El análisis consistió en la búsqueda de artículos originales donde se haya realizado un GWAS con resultados relacionados a la conducta suicida. Las palabras clave utilizadas fueron "suicid*" y "GWAS". Las referencias de los artículos relacionados fueron analizadas para poder identificar reportes adicionales.

5.2.2. Criterios de inclusión / exclusión

Se incluyeron los artículos que contenían los siguientes datos:

- Resultado primario de interés relacionado a la conducta suicida.
- GWAS (SNPs o CNVs).
- Idioma inglés.

Los artículos fueron excluidos por:

- Datos no disponibles en su totalidad.
- Ser revisiones o meta-análisis.
- Ser estudios duplicados.

5.2.3. Extracción de datos

Los siguientes datos se obtuvieron de los artículos seleccionados para el análisis:

- Nombre del primer autor
- Año de publicación
- Diseño o nombre de la muestra,
- Tamaño de la muestra,

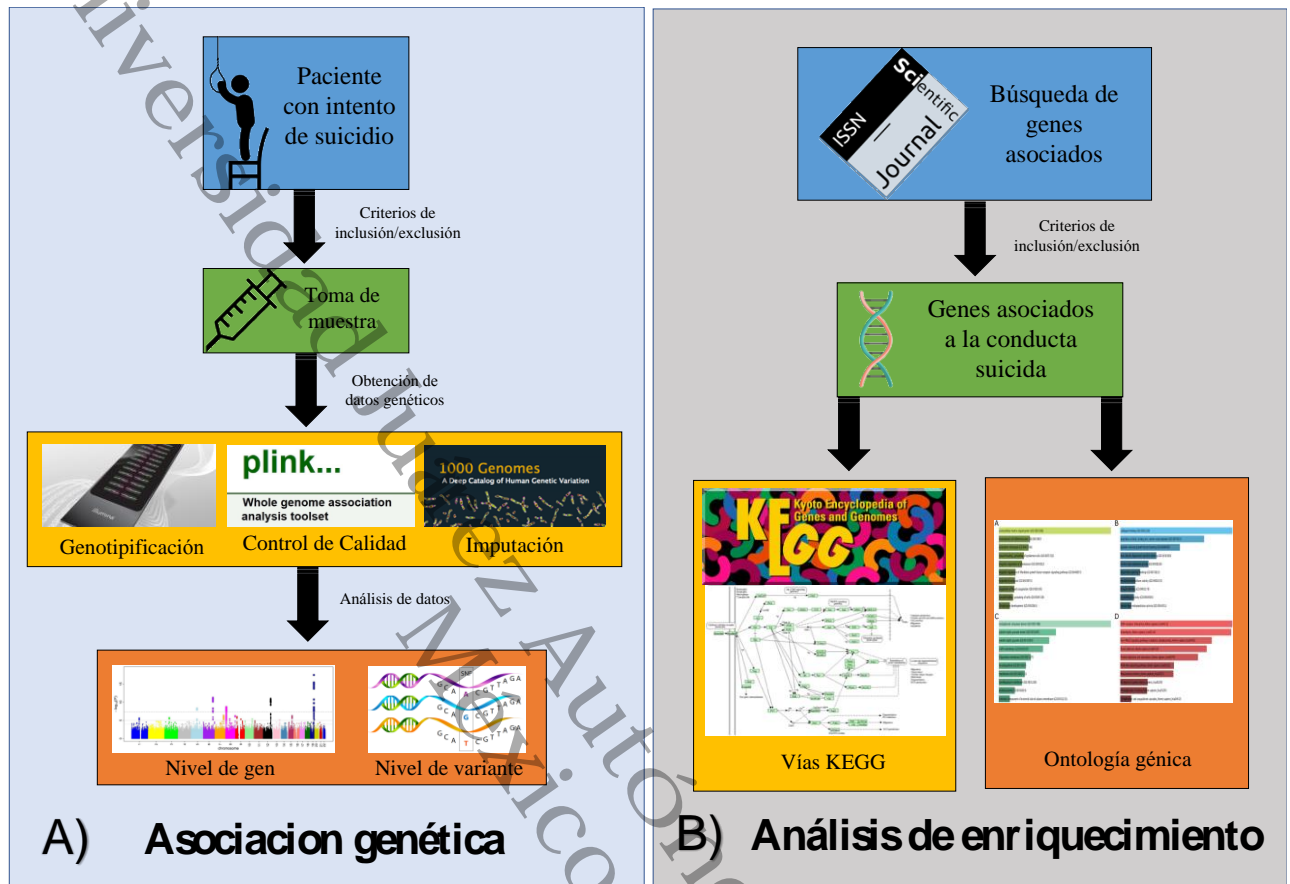
- Tipo de microarreglo,
- Tipo de conducta suicida,
- Diagnóstico base
- Genes presumiblemente asociados con la conducta suicida.

5.2.4. Análisis estadístico

El análisis de enriquecimiento se realizó con los genes obtenidos de los GWAS asociados con la conducta suicida utilizando la herramienta de Enrichr (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr>) (Kuleshov y cols., 2016). Enrichr calcula el enriquecimiento mediante la exploración de bibliotecas genéticas, evalúa la información de la ontología génica (GO, por sus siglas en inglés) y calcula los valores de p así como el ajuste de los valores de p , brinda puntuaciones Z y combina las puntuaciones representativas de las pruebas exactas de Fisher y el estadístico Z . Para el análisis funcional se utilizó la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto (KEGG, por sus siglas en inglés) y para la ontología génica se abordó desde el punto del Proceso Biológico. Derivados de estos, los valores de p se calcularon utilizando la prueba exacta de Fisher y los valores de p ajustados se obtuvieron bajo el método de Benjamini-Hochberg para la corrección de pruebas de hipótesis múltiples; la significancia estadística se consideró con un valor de $p < 0.05$ después del ajuste. La puntuación Z se calculó para la desviación de un rango esperado utilizando una modificación de la prueba exacta de Fisher. Para el análisis de enriquecimiento solo se incluyeron los genes asociados directamente con conducta suicida (intento de suicidio, ideación suicida y muerte por suicidio); Figura 7.

Figura 7.

Esquema general del proceso metodológico realizado



Nota: A) resumen del proceso metodológico del estudio de asociación genética en población mexicana, B) resumen del proceso metodológico del análisis de enriquecimiento

6. RESULTADOS

6.1. Estudio de asociación genética

6.1.1. Características de la población de estudio

Los 192 sujetos reclutados para el estudio se dividieron en 1 grupo de casos diagnosticados con intento de suicidio (n=37) y 1 grupo de comparación sin intento de suicidio, Tabla 1.

Tabla 1.

Características socio-demográficas de los sujetos estudiados

	Intento de suicidio (n = 37)	Sin intento de suicidio (n = 155)
Edad (años, ± DE)	35.95 (9.03)	35.33 (12.51)
Escolaridad (años, ± DE)	11.51 (4.03)	12.33 (5.22)
Género		
Hombres (n, %)	20 (54.05)	76 (49.03)
Mujeres (n, %)	17 (45.95)	79 (50.97)
Uso de sustancias		
Alcohol (Si/No)	17/20	25/130
Marihuana (Si/No)	5/32	7/148
Cocaína (Si/No)	6/31	6/149
Tabaquismo (Si/No)	26/11	45/110

Nota: DE, desviación estándar

6.1.2. Identificación de genes asociados a intento de suicidio

En el análisis a nivel de gen se encontró que el gen del receptor Scavenger clase A miembro 5 (*SCARA5*) fue asociado con intento de suicidio con una significancia estadística de $p=1.12 \times 10^{-06}$. Mientras que los genes del receptor de secretagogos de hormona de crecimiento (*GHSR*), del regulador de la señalización de la proteína G 10 (*RGS10*) y de la serina/treonina proteína cinasa 33 (*STK33*) fueron nominalmente asociados con el intento de suicidio; con unos valores de p de 0.0004, 5.13×10^{-05} y 3.62×10^{-05} respectivamente, Tabla 2. La Figura 8 representa el grafico de Manhattan de los valores de p en el presente estudio preliminar de GWAS de intento de suicidio en pacientes psiquiátricos mexicanos y controles.

Tabla 2.

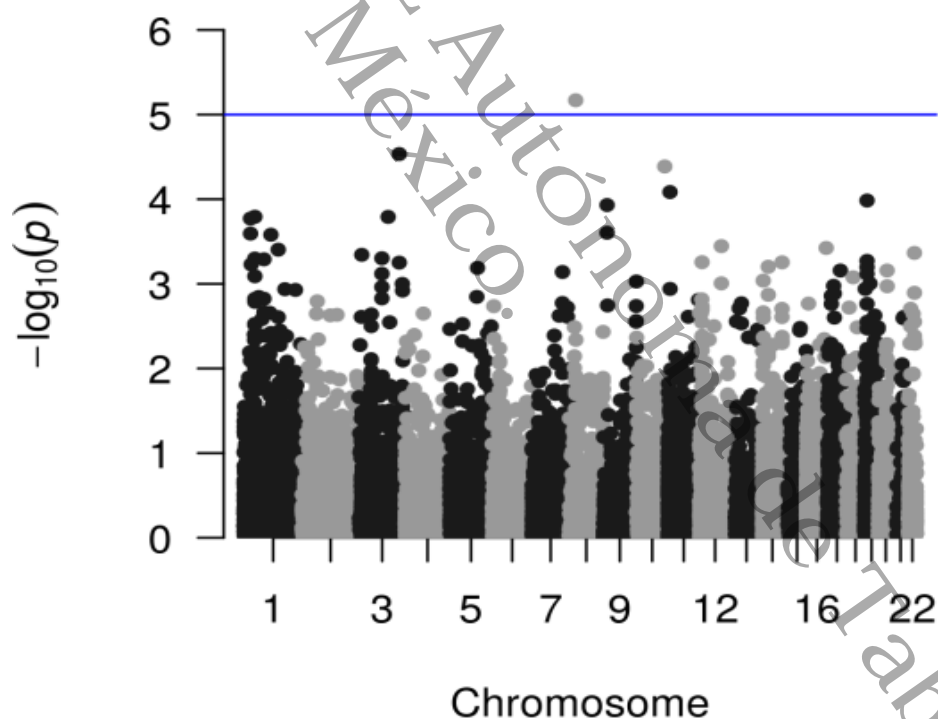
Genes asociados al intento de suicidio en población mexicana.

Cromosoma	Posición genómica	Gen	# SNVs	Z	Valor de p
3	172161081-172166246	GHSR	12	4.02	2.92x10 ⁻⁰⁵
8	27727399-27850369	SCARA5	352	4.35	6.77x10 ⁻⁰⁶
10	121259339-121302222	RGS10	128	3.93	4.10x10 ⁻⁰⁵
11	8413417-8615836	STK33	526	3.77	8.23x10 ⁻⁰⁵

Nota: Resumen del análisis de asociación a nivel de gen del GWAS de intento de suicidio en pacientes psiquiátricos y controles. (González-Castro y cols., 2019a)

Figura 8.

Gráfico de Manhattan de los genes asociados



Nota: El gráfico representa el análisis realizado a nivel de gen en los pacientes con intento de suicidio.

6.1.3. Asociación genética a nivel de variantes

Posteriormente de las asociaciones a nivel de gen, se llevó a cabo una prueba de asociación anidada de todas las variantes incluidas en cada gen. Se encontró que 118 SNPs están asociados a suicidio en el análisis anidado; de los cuales las principales variantes asociadas significativamente a suicidio están reportadas en la Tabla 3. Las variantes con mayor significancia estadística a suicidio por cada gen fueron rs565105 para el gen *GSHR*, rs2685393 para el gen *SCARA5*, rs561361616 para el gen *RGS10* y rs11041981 para el gen *STK33*.

Tabla 3.

Resumen de variantes genéticas asociadas al intento de suicidio

SNP	BP	A1/ A2	MAF InS	MAF Con	OR [IC 95%]	Valor de p
<i>GSHR</i>						
rs565105	172162117	G/T	0.44	0.18	3.35 [1.77 - 6.53]	2.33e-04
rs482204	172162829	G/A	0.44	0.19	3.36 [1.75 - 6.46]	2.66e-04
rs495225	172166033	G/A	0.44	0.20	3.04 [1.61 - 5.75]	6.40e-04
rs2948694	172165163	G/A	0.28	0.11	3.26 [1.54 - 6.91]	2.04e-03
<i>SCARA5</i>						
rs2685393	27831887	T/C	0.33	0.12	3.45 [1.82 - 6.57]	1.58e-04
<i>RGS10</i>						
rs561361616	121294102	C/A	0.26	0.53	0.20 [0.10 - 0.42]	2.08e-05
rs1537577	121284536	T/C	0.22	0.47	0.23 [0.11 - 0.47]	7.07e-05
rs11198999	121285930	G/A	0.24	0.49	0.25 [0.12 - 0.49]	7.84e-05
rs9732576	121294035	A/G	0.24	0.47	0.27 [0.14 - 0.54]	1.91e-04
rs9732577	121294198	T/C	0.24	0.47	0.27 [0.14 - 0.54]	1.91e-04
rs2014999	121287641	A/C	0.24	0.46	0.29 [0.15 - 0.57]	3.38e-04
rs11199000	121288885	A/G	0.24	0.46	0.29 [0.15 - 0.57]	3.38e-04
rs17098973	121288501	A/G	0.24	0.46	0.29 [0.15 - 0.57]	3.39e-04
<i>STK33</i>						
rs11041981	8579208	T/C	0.24	0.52	0.22 [0.11 - 0.44]	1.81e-05
rs11041993	8596554	T/C	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05
rs11041994	8597866	C/A	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05
rs11041995	8598233	A/G	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05
rs11041997	8602016	A/G	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05
rs10840083	8608636	A/G	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05
rs10769918	8609710	C/T	0.25	0.53	0.22 [0.11 - 0.45]	2.27e-05

Nota: Ins, intento de suicidio; Con, controles. (González-Castro y cols., 2019a)

6.1.4. Predicción del análisis funcional de las variantes asociadas

De los 118 variantes genéticas asociados a suicidio en el análisis anidado, se observó que 10 de estas variantes son inserciones/deleciones cortas y 108 son variantes de un solo nucleótido. En relación con la localización de los genes de estas variantes, 113 fueron intrónicas, 2 fueron localizadas en regiones sin traducir, 2 están cerca de la región de corte y empalme y 1 es una variante sinónima. Las variantes asociadas fueron localizadas en regiones no codificantes con ningún efecto sobre la estructura de la proteína. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de RegulomeDB; de lo cual se presenta las variantes asociadas significativamente con mayor puntuación:

- rs10769918, STK33 (Puntuación: 2b, TF:SRF)
- rs17098973, RGS10 (Puntuación: 2b, TF: FOS/ MYC/ USF1/ EBF1)
- rs11041993, STK33 (Puntuación: 2c, TF: CEBPB)

6.2. Análisis de enriquecimiento

6.2.1. Características de GWAS de la conducta suicida

Inicialmente, la búsqueda en la literatura proporcionó 191 artículos (PubMed= 97, Scopus= 93) relacionados a GWAS y suicidio. Después de los criterios metodológicos de inclusión/exclusión, obtuvimos 21 estudios elegibles, Tabla 4 (Bani-Fatemi y cols., 2016; Coon y cols., 2018; Erlangsen y cols., 2018; Galfalvy y cols., 2015; Galfalvy y cols., 2013; Gross y cols., 2015; Kimbrel y cols., 2018; Laje y cols., 2009; Levey y cols., 2019; Menke y cols., 2012; Mullins y cols., 2014; Perlis y cols., 2010; Perroud y cols., 2012; Pulay y Rethelyi, 2016; Schosser y cols., 2011; Sokolowski y cols., 2016, 2018; Stein y cols., 2017; Strawbridge y cols., 2019; Willour y cols., 2012; Zai y cols., 2015). Con respecto a la situación clínica de los individuos incluidos, las conductas suicidas que fueron principalmente estudiadas fueron intento de suicidio e ideación suicida; frecuente con un diagnóstico psiquiátrico de depresión mayor o bipolaridad. Por otra parte, casi todos los estudios fueron realizados en población caucásica.

Tabla 4.

Resumen de los artículos de GWAS asociados a la conducta suicida.

Referencia	Diseño o nombre de la muestra	CS	Microarreglo	Tamaño de la muestra (casos)	Origen o país	Diagnóstico psiquiátrico
(Laje y cols., 2009)	STAR*D	TES	Illumina Human-1	180(90)	EUA	DM
(Perroud y cols., 2012)	GENDEP	IdS- TES	Illumina Human GLO-Quad Bead	706 (244)	Europeos	DM
(Menke y cols., 2012)	MARS	TES	Illumina Human-1 Illumina Hap300	397 (32)	Alemania	DM-DB
(Perlis y cols., 2010)	STEP-BD, GAIN, STAR*D	IS		8737(2805)) 3117 (1295) 1273 (176)	Reino Unido, Alemania, Países Bajos	DB DM DM-DB
(Schosser y cols., 2011)	DeCC, DeNt	Ids	Illumina HumanHap610	2023 (251 IS)	Dinamarca , Suiza, RU	DM
(Willour y cols., 2012)	GAIN-BD, TGEN	IS	Affymetrix 6.0 array	(2496) 5815	Alemania	DB
(Galfalvy y cols., 2013)	Caso-control	VS	GeneChip® Mapping 50K Xba	99 (68)	EUA, Canadá, Alemania	Mixto
(Mullins y cols., 2014)	BACCs, GENDEP	IdS, IS	Illumina HumanHap550	3270 (426)	Dinamarca , Suiza, RU	DM-DB
(Gross y cols., 2015)	Caso-control	IdS	Illumina Omni-Quad Beadchip.	1608(475)	EUA, Canadá, Alemania	DM
(Galfalvy y cols., 2015)	Caso-control	IS, VS	Illumina Omni-Quad Beadchip	1810(260 IS y 317 VS)	EUA, Canadá, Alemania	DM
(Zai y cols., 2015)	Trios	CS	IlluminaSentrix Human Hap550	1123(959)	Canadá	DM
(Pulay y Rethelyi, 2016)	GAIN MDD, GAIN-BD	IdS, IS	Affymetrix Genomwide 1 M	3355(848)	Europeos	DM

(Bani-Fatemi y cols., 2016)	cohorte	IS	Ilumina Omnia 2.5	121(53)	Canadá	ESQ
(Sokolowski y cols., 2016)	Trios	IS	Ilumina Omni-Quad Beadchip	1980(660 trios)	Ucrania	ESQ, DB, DM, otros
(Stein y cols., 2017)	STARRS	IS	Ilumina Infinium PsychChip	10251 (473) 135(7014)	EUA	DM, AG, DP, otros
(Erlangsen y cols., 2018)	iPSYCH	IS	Ilumina Infinium PsychChip	50264 (6024 IS)	Dinamarca	ESQ, DB, ANS, otros
(Kimbrel y cols., 2018)	Caso-control	IdS, IS	Ilumina Hap650 Ilumina 1M-Duo Ilumina Omni	1571 (138 IdS y 122 IS)	EUA	DPT ó DM
(Coon y cols., 2018)	Trios	IS	Ilumina Infinium PsychChip	43 familias (216 IS)	EUA	DM, DB, ESQ, ANS, AS
(Sokolowski y cols., 2018)	Trios	IS	Ilumina Omni-Quad Beadchip	660 padres (498 IS)	Ucrania	ESQ, DB, DM
(Levey y cols., 2019)	Yale-Penn	IS	Ilumina Omni-Quad Beadchip	6320 (1131 IS)	Europeos, americanos	DM
(Strawbridge y cols., 2019)	UK Biobank	IdS, IS, VS	Ilumina Omni-Quad Beadchip Ilumina Immuno	122 935 (37 VS)	Reino Unido	DB, AG, DM y ESQ

Nota: STAR*D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression; GENDEP: Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression; MARS: Munich Antidepressant Response Signature; STEP-BD: Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder; GAIN: Genetic Association Information Network; TGEN: Translational Genomics Research Institute; BACCs: Bipolar Affective Disorder Case Control Study; STARRS: Study To Assess Risk and Resilience in Servicemembers; CS: conducta suicida; IS: intento de suicidio; IdS: ideación suicida; VS: víctima de suicidio; DM: depresión mayor; DB: desorden bipolar; ESQ: esquizofrenia; AG: ansiedad generalizada; DP: desorden de pánico; ANS: ansiedad; DPT: desorden post-traumático; AS: abuso de sustancias; RU: Reino Unido; EUA: Estados Unidos de América. González-Castro TB (2019,p. 4)

6.2.2. Principales características de los genes seleccionados.

En este paso, el objetivo fue explorar las implicaciones funcionales de los genes relacionados con el suicidio en los estudios GWAS presentados anteriormente. Sin

embargo, sólo se consideraron los GWAS con asociación directa con CS (IS, IdS y VS); por lo tanto, los artículos de Laje G. y colaboradores (2009), Perroud N. y colaboradores (2012) y Menke A. y colaboradores (2012) se excluyeron del análisis de enriquecimiento (Laje y cols., 2009; Menke y cols., 2012; Perroud y cols., 2012).

Los genes seleccionados de los 18 artículos restantes se ubican dentro de los cromosomas 1 al 22:

- Nueve genes en el cromosoma 6.
- Ocho genes en los cromosomas 1, 9 y 10.
- Siete genes en los cromosomas 2 y 8.
- Seis genes en los cromosomas 3 y 14.
- Cinco genes en los cromosomas 4, 7 y 13.
- Cuatro genes en los cromosomas 5, 11, 12 y 15.
- Tres genes en los cromosomas 17 y 18.
- Dos genes en el cromosoma 16.
- Un gen en los cromosomas 19, 20, 21 y 22.

6.2.3. Proceso biológico GO

En la Tabla 5 se presentan las 15 primeras GO del proceso biológico con el puntaje combinado más alto de los genes relacionados con la conducta suicida de los estudios GWAS. El análisis reveló 924 procesos biológicos GO involucrados de los genes seleccionados. Con respecto a esto, los que mantuvieron la significancia estadística después del ajuste fueron:

- Regulación de la importación de glucosa en respuesta al estímulo de insulina ($p= 0.02$).
- Regulación de la localización de proteínas en la membrana plasmática ($p= 0.02$).
- Regulación positiva de la actividad endopeptidasa ($p= 0.04$),
- Adhesión heterotípica célula-célula ($p= 0.04$)
- Regulación de la contracción de las células del músculo cardíaco ($p= 0.04$)

- Regulación positiva de la localización de proteínas en la membrana plasmática (p= 0.02)
- Regulación positiva de la localización de proteínas en la periferia celular (p= 0.02).

Tabla 5.

Top 15 de los procesos biológicos implicados a los genes asociados a la conducta suicida de los GWAS.

PO	Proceso Biológico (OG número de acceso)	p	p-a	P Z	P C
1	Haz de células His a la comunicación de miocitos Purkinje (GO:0086069)	0.0009058	0.07609	-3.63	25.42
2	Regulación de la importación de glucosa en respuesta al estímulo de insulina (GO:2001273)	0.000045	0.02079	-2.52	25.2
3	Adhesión celular del musculo cardiaco- célula- musculo cardiaco(GO:0086042)	0.0007069	0.07257	-3.32	24.12
4	Haz de His adhesión del miocito celular-Purkinje involucrada en la comunicación celular. (GO:0086073)	0.0005319	0.06144	-3.19	24.08
5	Regulación de la localización de proteínas en la membrana plasmática. (GO:1903076)	0.00002525	0.02079	-1.83	19.36
6	Regulación positiva de la actividad endopeptidasa. (GO:0010950)	0.000273	0.04549	-2.03	16.7
7	Regulación del potencial de acción de las células del músculo cardíaco ventricular (GO:0098911)	0.001644	0.1085	-2.57	16.46
8	Regulación positiva de la importación de glucosa en respuesta al estímulo de insulina. (GO:2001275)	0.001375	0.1051	-2.49	16.42
9	Adhesión heterotípica célula-célula (GO:0034113)	0.0003075	0.04549	-1.92	15.56
10	Regulación del proceso catabólico (GO:0009894)	0.001937	0.1193	-2.44	15.23
11	Regulación de la quimiotaxis de granulocitos. (GO:0071622)	0.002252	0.1219	-2.43	14.81
12	Regulación de la contracción de las células del músculo cardíaco. (GO:0086004)	0.0003446	0.04549	-1.85	14.77

13	Respuesta celular al estímulo de partículas de lipoproteínas de baja densidad. (GO:0071404)	0.002252	0.1219	-2.42	14.77
14	Regulación positiva de la localización de proteínas en la membrana plasmática. (GO:1903078)	0.000074	0.0222	-1.53	14.53
15	Regulación positiva de la localización de proteínas en la periferia celular. (GO:1904377)	0.0000961	0.0222	-1.46	13.55

Nota: PO, posición; p-a, valor de p ajustado; OG, ontología génica; P Z, puntaje de la prueba de Z; P C, puntaje combinado. (González-Castro y cols., 2019b).

6.2.4. Vías de KEGG

También exploramos las vías implicadas en los genes asociados a la conducta suicida de los GWAS. A partir de estos análisis, se obtuvieron 130 vías. Las 15 vías principales con una puntuación combinada mayor al rango, se muestran en la Tabla 6. De estas, se pudo observar una asociación estadística significativa después de ajustar en las siguientes vías:

- Síntesis y secreción de aldosterona (p= 0.03),
- Vía de señalización de Rap1 (p= 0.03)
- Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (p=0.03).

Tabla 6.

Top 15 de las vías KEGG implicados a los genes asociados a la conducta suicida de los GWAS

PO	Vía KEGG (número de acceso)	p	p-a	P Z	P C
1	Síntesis y secreción de aldosterona. (hsa04925)	0.000785 1	0.03402	-1.97	14.0 8
2	Vía de señalización Rap1 (hsa04015)	0.000745 7	0.03402	-1.94	13.9 4
3	Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho (hsa05412)	0.000557 9	0.03402	-1.82	13.6 4
4	Diabetes mellitus tipo II (hsa04930)	0.001886	0.06129	-1.86	11.6 6
5	Contracción del músculo liso vascular	0.003332	0.08663	-1.76	10.0

	(hsa04270)				5
6	Adicción a las anfetaminas (hsa05031)	0.004871	0.09045	-1.83	9.76
7	Glucólisis / Gluconeogénesis (hsa00010)	0.004871	0.09045	-1.81	9.61
8	Vía de señalización de la oxitocina. (hsa04921)	0.008755	0.1056	-1.76	8.35
9	Empalmes por adherencia (hsa04520)	0.006424	0.1044	-1.64	8.26
10	Secreción de insulina (hsa04911)	0.009402	0.1056	-1.63	7.59
11	Miocardiopatía dilatada (hsa05414)	0.01098	0.1056	-1.59	7.19
12	Adicción a la morfina (hsa05032)	0.01131	0.1056	-1.54	6.91
13	Arrastre circadiano (hsa04713)	0.0127	0.1056	-1.54	6.71
14	Regulación mediadora inflamatoria de los canales TRP. (hsa04750)	0.01381	0.1056	-1.55	6.62
15	Vía de señalización del glucagón (hsa04922)	0.01496	0.1081	-1.44	6.05

Nota: PO, posición; p-a, valor de p ajustado; hsa, homo sapiens; P Z, puntaje de la prueba de Z; P C, puntaje combinado. (González-Castro y cols., 2019b).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

7. DISCUSIÓN

7.1. Asociación genética

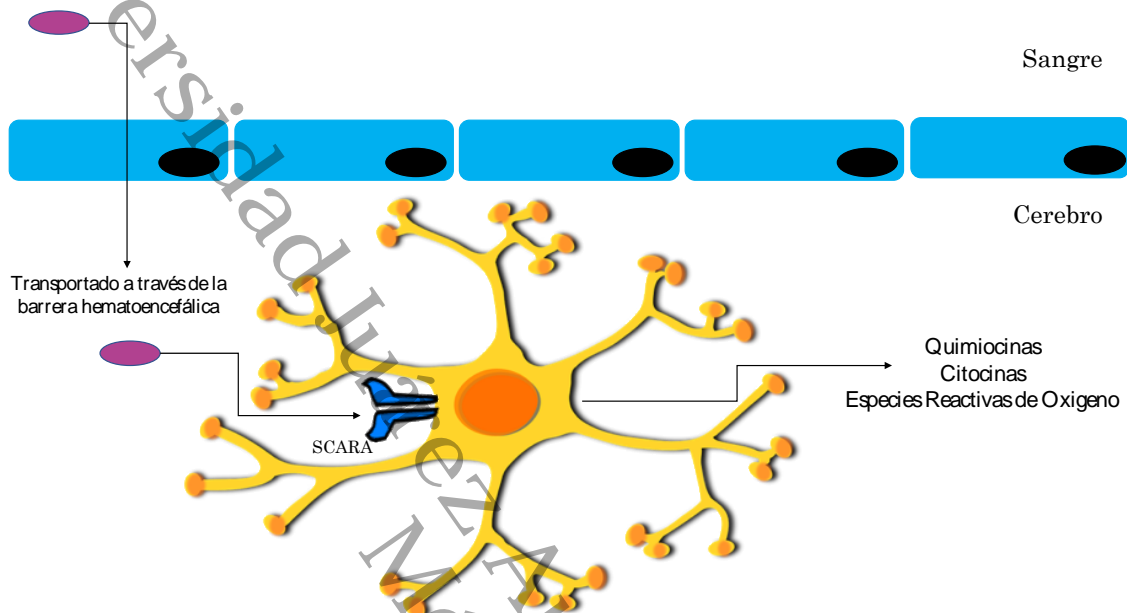
Hoy en día, se conoce que hay una variedad de factores de riesgo biológicos que influyen en la conducta suicida. Los GWAS permiten explorar sistemas biológicos que aún no se estudian. Por lo tanto, uno de nuestros objetivos fue realizar un estudio de asociación a nivel de genes en individuos mexicanos que habían intentado suicidarse, para encontrar variantes genéticas que pudieran aumentar el riesgo de intento de suicidio.

Los resultados mostraron nuevos genes asociados con intento de suicidio en individuos mexicanos; como por ejemplo el gen *SCARA5*. En el 2006, *SCARA5* fue identificado como el nuevo miembro de la familia de receptores Scavenger por Jing y colaboradores (2006), el gen se localiza en el cromosoma 8p21.1 (Jiang y cols., 2006). La asociación con el intento de suicidio podría establecerse a través de que los receptores Scavengers de clase A inician respuestas inflamatorias. La expresión del gen *SCARA5* en sí está asociada con la activación / polarización de microglia (Tang y cols., 2018). La microglia activada produce citocinas y quimiocinas que afectan la plasticidad sináptica, el metabolismo de los neurotransmisores y los neurocircuitos relevantes para la regulación del estado de ánimo (Isgren y cols., 2017); Figura 9. Además, se reportó una mayor variabilidad transcriptómica de *SCARA5* en la corteza temporal en pacientes con autismo (Garbett y cols., 2008). Debido a lo anterior se podría especular un papel de los receptores Scavengers de clase A en las respuesta inflamatoria de microglia, observadas en algunas enfermedades neuropsiquiátricas (Brites y Fernandes, 2015). La asociación de *SCARA5* en pacientes psiquiátricos con intento de suicidio no ha sido informada antes. Sin embargo, existe evidencia previa de asociación con trastornos psiquiátricos como esquizofrenia y depresión, entre otros (Carboni y cols., 2018; Rincon-Cortes y cols., 2015; Xu y cols., 2013). Por lo tanto, podríamos inferir que *SCARA5* tiene una pequeña participación en el comportamiento que conlleva el intento de suicidio. La validación futura de estos

resultados podría proporcionar una mejor comprensión de los factores de riesgo que influyen en el desarrollo del comportamiento suicida y el intento de suicidio.

Figura 9.

Receptor Scavenger clase A miembro 5 y su implicación neurológica



Nota: El gráfico propone que SCARA5 inicia respuestas inflamatorias a través de la activación de la microglía.

Por otra parte en el presente estudio preliminar también se reveló que el gen *GHSR* está asociado con el intento de suicidio en población mexicana. *GHSR* codifica a un miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G, que se encuentran en la región cromosómica 3q26.31 (Cabral y cols., 2017; Martínez Damonte y cols., 2018). Estudios reportan que *GHSR* puede heterodimerizarse con otros receptores acoplados a proteínas G, como el receptor de serotonina 2C y los receptores de dopamina D1 y D2; los cuales están fuertemente asociados con la conducta suicida (Cabral y cols., 2017; Genis-Mendoza y cols., 2017). Una relación entre el gen *GHSR* y el comportamiento suicida podría deberse a que la expresión de *GHSR* principalmente se da en la glándula pituitaria y en otras áreas específicas del sistema nervioso central. Por ejemplo, está altamente distribuido en el hipotálamo, que es una región importante que controla las funciones

neuroendocrinas (Cabral y cols., 2017; Martínez Damonte y cols., 2018). *GHSR* también se encuentra altamente expresado en el hipocampo, la amígdala y el área tegmental ventral; las cuales tienen una participación importante en la regulación del estado de ánimo también (Huang y cols., 2017). Derivado de esto, podríamos sugerir que la actividad de *GHSR* impacta fuertemente en la actividad neuronal, lo que conlleva un posible efecto fisiológico y conductual. Estos resultados ayudarían a la búsqueda de regiones genéticas candidatas asociadas con la predisposición al intento de suicidio.

Igualmente, se observó que el gen *RGS10*, ubicado en la región cromosómica 10q26.11, está asociado con el intento de suicidio en la población mexicana. El regulador de la señalización de la proteína G desempeña un papel crucial en la modulación de la señalización de GPCR a través de su actividad proteica activadora de GTPasa hacia las subunidades $G\alpha$ (Lee y Tansey, 2015). Debido a varios efectos de la señalización de GPCR, las proteínas RGS están implicadas en una serie de enfermedades, que van desde cáncer hasta trastornos del SNC. En este sentido, es sugerido que la disfunción de la transducción de señales neuronales a través de la proteína G está involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia y también puede estar en el trastorno bipolar (Stuart Gibbons y cols., 2008). Algunos investigadores proponen algunos polimorfismos de *RGS10*, que causan sustituciones de aminoácidos, juegan un papel en la susceptibilidad biológica a estas enfermedades a través de cambios estructurales a nivel de proteína que alteran la función de esta; por ejemplo, alterando la actividad de GAP (Lee y Tansey, 2015). Sin embargo, esto debe tomarse con precaución ya que en un estudio postmortem con cerebros de individuos con trastornos psiquiátricos, encontraron membranas inalteradas de *RGS4* y niveles de proteínas *RGS10* citosólicas en una población mixta de Suiza y España (Rivero y cols., 2013). Debido a lo anterior, se puede observar que se necesitan más estudios en población mexicana para dilucidar el estado funcional del gen *RGS10*.

Finalmente, el último gen que encontramos asociado con la conducta suicida en población mexicana fue *STK33*. *STK33* se descubrió y clasificó por primera vez como una serina / treonina-proteína quinasa relacionada supuestamente con la

familia de quinasas dependientes de Ca^{2+} / calmodulina (CAMK) en el 2001 (Mujica y cols., 2001). *STK33* se localiza en la región cromosómica 11p15.3; pero aún no se saben todas sus funciones; sin embargo, hay algunas sugerencias. Por ejemplo, en un estudio que evaluó la expresión y presencia de la proteína *STK33* en las estructuras neuronales del sistema nervioso central en ratas y hámsters, observaron grandes proyecciones axonales inmunorreactivas de *STK33* desde hipotálamo magnocelular a la neurohipófisis (Brauksiepe y cols., 2014). Por lo tanto, esta conexión funcional sugiere un puente entre la regulación neuronal y humoral del sistema endocrino. Es por esto que consideramos nuestros resultados importantes debido a una posible implicación de *STK33* en la conducta suicida en mexicanos.

7.2. Análisis de enriquecimiento

Como parte de los objetivos se realizó un análisis de enriquecimiento de las posibles implicaciones biológicas de los genes estadísticamente asociados con el suicidio en estudios GWAS. Es conocido que los factores genéticos, biológicos y clínicos de la conducta suicida también son comunes en otras enfermedades psiquiátricas (Haghighi y cols., 2015; Pulay y Rethelyi, 2016). Por lo tanto, se discutirá el posible enlace de estas vías y la conducta suicida u otro trastorno psiquiátrico relacionado.

7.2.1. Proceso biológico GO de genes relacionados con la CS

Se evaluó el proceso biológico GO de los genes asociados con la conducta suicida en los estudios de GWAS. De estos análisis, se obtuvo que la regulación de la importación de glucosa en respuesta al estímulo de insulina, la regulación de la localización de proteínas a la membrana plasmática, la regulación positiva de la actividad endopeptidasa, la adhesión heterotípica célula-célula, la regulación de la contracción de células musculares cardíacas, la regulación positiva de la localización de proteínas en la membrana plasmática, y la regulación positiva de la localización de proteínas a la periferia celular fueron estadísticamente relacionados con la conducta suicida.

Para comenzar a discutir con el proceso biológico GO de la regulación de la importación de glucosa en respuesta al estímulo de insulina debemos decir que hasta la fecha no hay relación *per se* con la conducta suicida; sin embargo, no es el caso del metabolismo de la glucosa y de la insulina. Por ejemplo, en un estudio en 17 sujetos que fallecieron por suicidio y 27 no suicidas, compararon los niveles de glucosa lactato y HbA1c. En este estudio encontraron que la HbA1c media fue más alta y la glucosa sanguínea media estimada fue menor en el grupo de muertes por suicidio (Forsman y cols., 2017). Además, existe la hipótesis de que la hiperglucemia e hiperinsulinemia puede aumentar el riesgo de depresión y suicidio. En otro estudio similar, se pudo observar asociaciones entre la conducta suicida y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en sujetos depresivos. Referente a lo anterior, con una muestra de 448 pacientes depresivos el estudio concluyó que la resistencia a la insulina y la alteración en el metabolismo de glucosa y lípidos son más comunes en pacientes depresivos con conducta suicida (Koponen y cols., 2015). Por lo tanto, podríamos suponer que el metabolismo de la glucosa y la insulina tiene implicaciones biológicas relacionadas con la conducta suicida.

Por otra parte, se observó una relación estadística significativa de la regulación de la localización de proteínas a la membrana plasmática GO, la regulación positiva de localización de proteínas a la membrana plasmática GO, y la regulación positiva de la localización de proteínas a la periferia celular GO. Estas GOs están implicadas en cualquier proceso que active, aumente o module la frecuencia, tasa o extensión de la localización de proteínas a la membrana plasmática o periferia celular (Chu y cols., 2007). En este sentido, se sabe que las proteínas tienen funciones que dependen del contexto de localización o son necesaria

s para realizar las mismas funciones en múltiples compartimentos, por lo que la interrupción de la localización de una proteína puede tener consecuencias importantes en la salud humana (Laurila y Vihinen, 2009). Existe evidencia que reporta localizaciones aberrantes en numerosas proteínas. Por ejemplo, la observada en la importación de alfa y SMAD3 fosforilada; la cual se vio que

conlleva a un funcional deterioro del tráfico nuclear en la enfermedad de Alzheimer (Chalmers y Love, 2007). Además, es sugerido que una alteración de la localización de factores de transcripción como NF- κ B, así como la unión de elementos de respuesta de AMPc podrían participar en varias enfermedades neurodegenerativas (Laurila y Vihinen, 2009).

En este mismo contexto, se obtuvo que la regulación positiva de la actividad endopeptidasa se relaciona estadísticamente con la conducta suicida. Esta GO involucra cualquier proceso que aumente la frecuencia, tasa o extensión de la actividad endopeptidasa (Rea y Fulop, 2011). No hay información de este GO *per se* relacionado con la conducta suicida, pero algunas evidencias indican que las condiciones psiquiátricas se caracterizan por alteraciones en la actividad de la prolil endopeptidasa sérica (PEP); la cual es una endopeptidasa citosólica que corta el enlace peptídico en el lado de la prolina en los oligopéptidos (Krupina y cols., 2006). Desde 1999, Maes y colaboradores evaluaron la actividad de PEP en plasma en 25 individuos con depresión, 10 con manía y 14 con esquizofrenia comparados con 30 individuos sin patología psiquiátrica. Las evidencias reportadas en este estudio revelaron una relación de menor actividad en la depresión mayor, mientras que se observa una mayor actividad en condiciones psicóticas como manía o esquizofrenia (Maes y cols., 1996). Además de este estudio, otras investigaciones reportaron una mayor variación de la actividad PEP en niños con trastornos del espectro autista en comparación con los controles (Momeni y cols., 2005).

Por otro lado, otro GO mostro una relación estadística significativa en el análisis de enriquecimiento como la adhesión heterotípica de célula a célula. Este GO implica la unión entre las células de diferentes tipos a través de moléculas de adhesión (Owczarek y cols., 2015). Se reporta que la adhesión de células heterotípicas "pareja" neurexina y neuroligina como un posible desencadenante de sinaptogénesis (Wu y cols., 2019). Además, los estudios *in vitro* sugieren que el sistema de adhesión neurexina-neuroligina es muy importante para un ensamblaje adecuado de circuitos sinápticos (Bang y Owczarek, 2013; Wu y cols., 2019). Esta

afirmación fue apoyada por algunos estudios que observaron mutaciones en los genes de neuroligina-3 a neuroligina-4 vinculados con trastornos del desarrollo neurológico (Jamain y cols., 2003). Aunado a lo anterior, existe también información que indica que el complejo sináptico neurexina-neuroligina está intrínsecamente involucrado en la regulación de la función *DISC1*, contribuyendo así a una mejor comprensión de la patología de la esquizofrenia (Owczarek y cols., 2015). Por lo tanto, aunque no encontramos una relación directa con la conducta suicida es fácil asumir una posible participación de neurexina-neuroligina sináptica en el suicidio; dado que se sabe que esta comparte una arquitectura biológica y genética común con otras enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia.

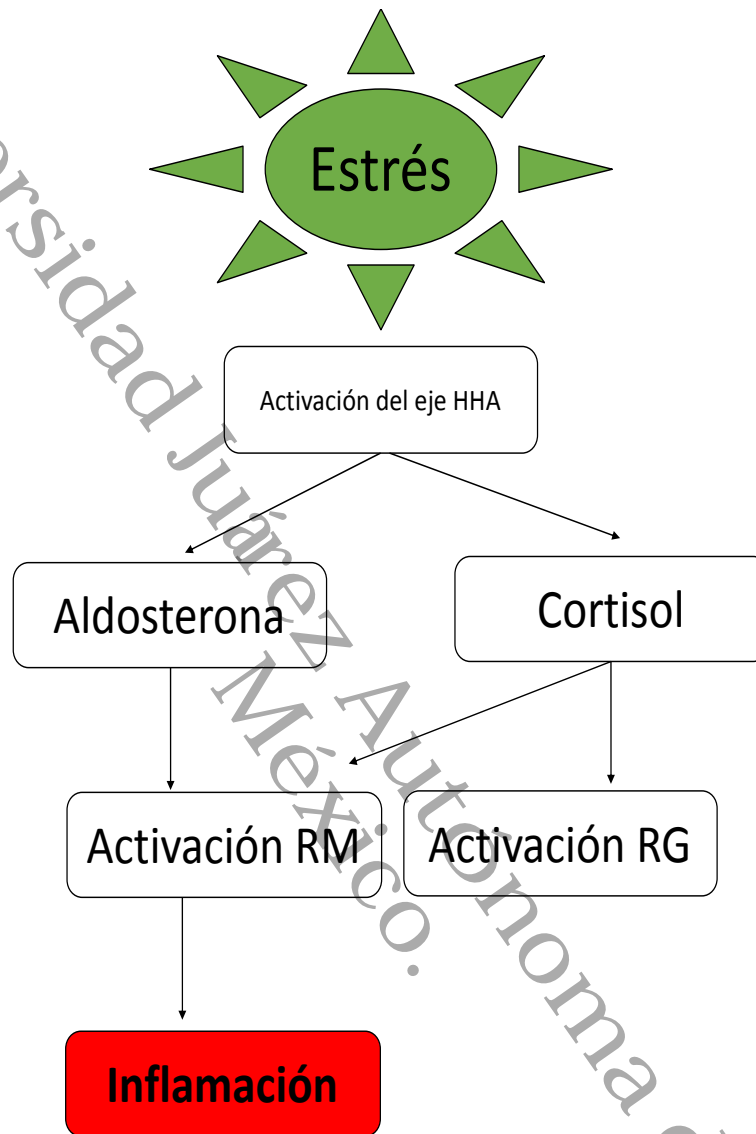
Por último, la regulación de la contracción de las células musculares cardíacas GO también mostró una asociación en nuestro análisis. Los músculos se contraen como consecuencia de la despolarización y la activación de los receptores acoplados a la proteína G, entre otros estímulos (Kuo y Ehrlich). En este sentido, el aumento en el calcio citosólico estimula numerosas vías de señalización dependientes del calcio, que regulan la contracción del músculo cardíaco (Kobayashi y cols., 2008). En relación, en un grupo de 23 pacientes esquizofrénicos con intento de suicidio, 48 esquizofrénicos sin intento de suicidio y 99 voluntarios sanos, encontraron concentraciones más bajas de suero Ca^{+2} en individuos con esquizofrenia e intento de suicidio (Ruljancic y cols., 2013). Otra investigación de calcio en los trastornos psiquiátricos reportó en modelos animales que el litio atenúa los efectos de la señalización de calcio mediada por glutamato y regula los niveles de calcio intracelular; así como el recambio de calcio en las neuronas del hipocampo. Se puede esperar que estos efectos influyan en la comunicación dentro y entre las neuronas de varias maneras porque el calcio puede considerarse como la molécula de señalización más común y más versátil en las neuronas (Sourial-Bassillious y cols., 2009). Por lo tanto, podríamos suponer que la alteración en este nivel podría desencadenar numerosas condiciones fisiopatológicas.

7.2.2. Vías de los genes relacionados con la conducta suicida

En el análisis de las vías, encontramos que la síntesis y secreción de aldosterona, la vía de señalización Rap1 y la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho tienen una relación estadística con la conducta suicida. Primeramente, con respecto, a la síntesis y secreción de aldosterona se sabe de qué la síntesis de aldosterona ante un factor estresante es estimulada por los niveles elevados de hormona adrenocorticotrópica como el cortisol (Nakamura y cols., 2015) y al igual que esta se relaciona con la inflamación; Figura 10. Esta enzima se presenta en el cerebro en concentraciones significantes, y su papel está relacionado con el estrés, el miedo, la ansiedad y otros trastornos psiquiátricos (Borraz-Leon y cols., 2017). En base a lo anterior, en un estudio exploraron si los niveles en plasma de renina y aldosterona se diferencian entre pacientes depresivos con intento de suicidio, pacientes depresivos sin intento de suicidio y controles sanos. En este trabajo encontraron que los sujetos con intento de suicidio tenían niveles significativamente más bajos en plasma de aldosterona que los otros grupos de pacientes, así como los controles sanos (Hallberg y cols., 2011).

Figura 10.

Relación de la aldosterona con la inflamación



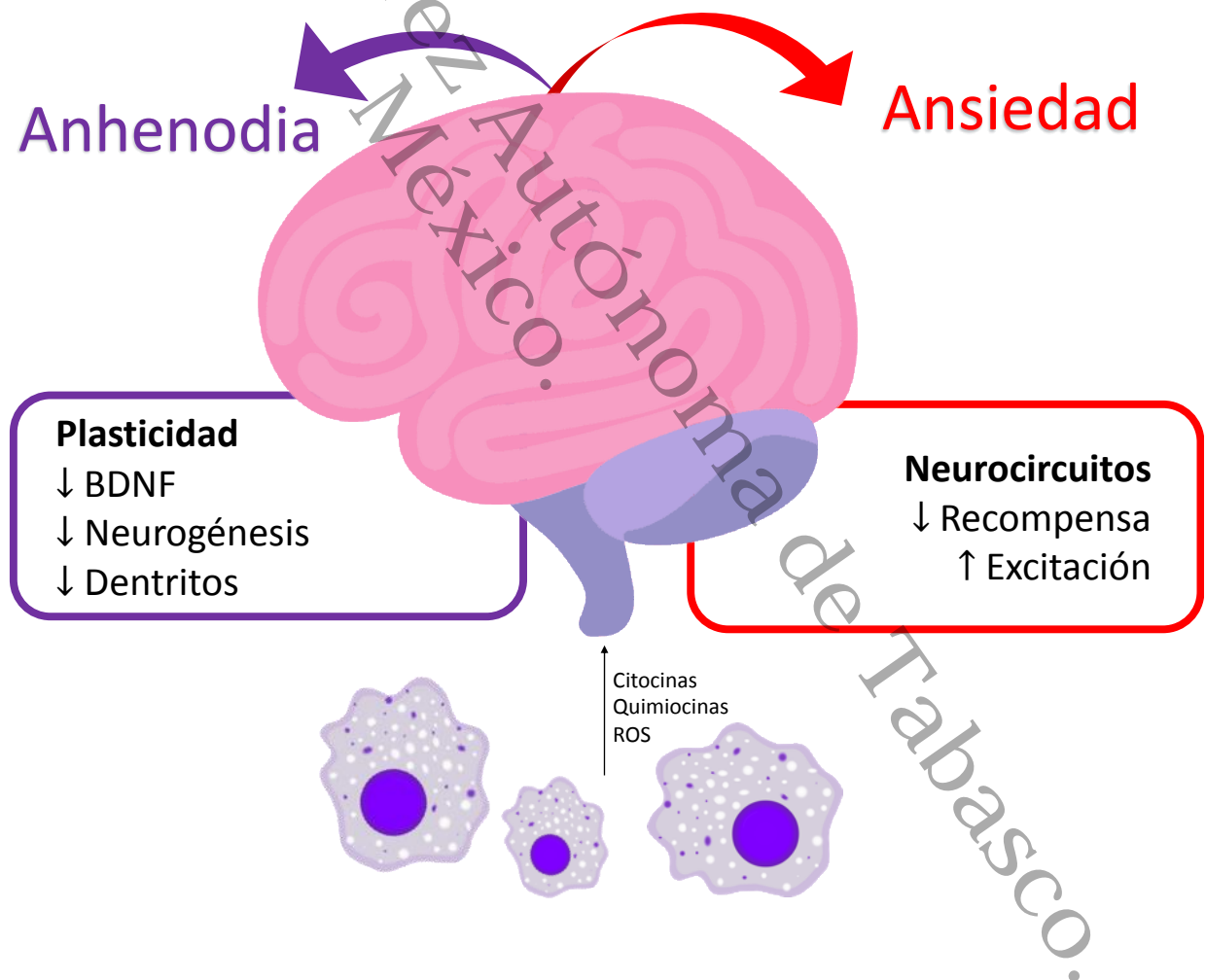
Nota: HHA, hipotalámico-hipofisario-adrenal; RM, receptores mineralcorticoides; RG, receptores glucocorticoides. El gráfico representa un resumen general de relación de la aldosterona con la inflamación.

De los genes y vías asociadas a la conducta suicida tanto en la población mexicana y en otras poblaciones sugieren una fuerte conexión entre el comportamiento suicida y la inflamación. Por ejemplo, en el cerebro los neurocircuitos y sistemas de neurotransmisores parecen ser los más afectados por

la inflamación (Wang y cols., 2018). Lo anterior tanto en el contexto de la administración de estímulos inflamatorios como en asociación con marcadores inflamatorios en pacientes con depresión u otros trastornos psiquiátricos (Price y cols., 2018; Wang y cols., 2018); Figura 11. De hecho, se propone que la inflamación periférica y las anomalías sinápticas inducen directa o indirectamente anomalías funcionales cerebrales que contribuyen a la depresión. La evidencia actual sugiere que ciertas citocinas pueden alterar la neuroplasticidad actuando directamente sobre las neuronas o indirectamente mediante la modulación de la microglía y / u otras células inmunes del SNC (Golia y cols., 2019; Price y cols., 2018).

Figura 11.

Relación entre inflamación y conducta



Respecto a la vía de señalización de Rap1, se sabe que la activación de Rap1 conduce a su participación en una variedad de funciones fisiológicas (Perez y cols., 2000). Un estudio informó un nivel de proteína Rap1 significativamente más bajo en pacientes depresivos no tratados en comparación con pacientes bipolares eutímicos no tratados y sujetos sanos (Perez y cols., 2001). Posteriormente, en otra investigación observaron que la activación de Rap-1 se redujo significativamente en la corteza prefrontal y el hipocampo en el grupo suicida en comparación con los sujetos que murieron por suicidio (Dwivedi y cols., 2006). Por eso, podemos establecer su relación con la conducta suicida entre otros trastornos psiquiátricos.

En cuanto a la vía arritmogénica de la cardiomiopatía del ventrículo derecho, no hay reportes directos que propongan una relación específica con trastornos psiquiátricos. Sin embargo, indirectamente hay información que muestra la hipótesis de que un intento de suicidio podría representar una causa de la miocardiopatía Takotsubo (MCT). Dicha cardiopatía es una condición relativamente poco frecuente con una presentación clínica a menudo imitando el infarto agudo de miocardio (Dawson, 2018; Kurisu y Kihara, 2014). La hipótesis sobre estas investigaciones se basa en que un intento de suicidio comprende una angustia emocional extrema y, por lo tanto, podría provocar un evento de MCT. La interrupción brusca del tratamiento selectivo del inhibidor de la recaptación de serotonina se postula que puede aumentar la activación del sistema de estrés y el síndrome nervioso simpático (Silva y cols., 2019). La actividad excesiva del sistema noradrenérgico y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal provoca la disfunción del sistema serotoninérgico, lo que aumenta el riesgo de una conducta suicida. Esta relación es mencionada en informes de casos y revisiones (Manfredini y cols., 2018; Nowak y cols., 2015; Sengupta y cols., 2016).

7.3. Consideraciones y limitaciones finales

Se sabe que la conducta suicida es un trastorno complejo que involucra muchos factores ambientales, conductuales, neurobiológicos y genéticos (Gvion y Levi-Belz, 2018). Los investigadores del comportamiento suicida buscan factores

predisponentes (distales) y precipitantes (proximales) (Conejero y cols., 2018). Además, hay varias anomalías biológicas, genéticas y ambientales que se reportan en la conducta suicida, pero no está claro cuáles son los factores de riesgo (Schneider y cols., 2015). Primeramente se debe enfatizar que con respecto a la predicción del tipo de variantes que están asociadas con el intento de suicidio en la población mexicana de estudio, eran principalmente intrónicas, ubicadas en regiones no traducidas o cerca de regiones de empalme, solo una era un cambio de variante sinónimo. Por lo tanto, podríamos decir que aunque no hubo variantes ubicadas en las regiones de codificación, se puede suponer que estas variantes aún pueden alterar la expresión génica. En cuanto a nuestro análisis de enriquecimiento se puede decir que el uso de métodos GWAS llegó a revolucionar los estudios de posibles factores genéticos para el comportamiento suicida; dado que nos permiten mapear todo el genoma en busca de variantes genéticas (Galfalvy y cols., 2015). Por lo tanto, exploramos los genes estadísticamente asociados al suicidio en estudios GWAS, y sus posibles implicaciones en las vías biológicas, con el fin de resumir la información y comprender mejor el suicidio y los factores de riesgo predisponentes. Derivado de esto, observamos que los principales genes asociados en GWAS están involucrados en vías que han estado fuertemente relacionadas con trastornos psiquiátricos, lo que respalda la posibilidad de que el suicidio comparta una arquitectura genética común con otros trastornos psiquiátricos (de Medeiros Alves y cols., 2017). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que los estudios de GWAS no siempre usan la muerte por suicidio como un fenotipo y eso podría ser un sesgo para abarcar todo el espectro suicida (ideación suicida, intento de suicidio y muerte por suicidio). Por lo tanto, recomendamos estudios adicionales de individuos que murieron por suicidio, con el objetivo de obtener un concepto claro de la transición de la ideación suicida a intento de suicidio o muerte por suicidio. Lo anterior traería beneficios clínicos y la posibilidad de definir mecanismos biológicos, que serán cruciales en la prevención del suicidio. Aunque se presentan varios factores de riesgo, es esencial comprender que una limitación del método GWAS es que no es posible reproducir sus resultados; en parte debido a tamaños de las muestras.

Además, es necesario considerar los rasgos ambientales, de trayectoria de vida y de comportamiento, entre otros factores, que son reguladores esenciales del riesgo de suicidio. Sin embargo, explorar la participación de los genes y sus implicaciones en sus vías biológicas, podría mejorar la comprensión de la base neurobiológica de la conducta suicida. Además, puede ayudar en la selección de biomarcadores apropiados y, junto con factores ambientales y terapéuticos, podría mejorar la prevención, detección y tratamiento de la conducta suicida.

Los presentes hallazgos tienen algunas limitaciones que deben ser tomadas en consideración. En primer lugar, el tamaño de la muestra podría considerarse pequeño y, por lo tanto, tiene un bajo poder estadístico, lo que disminuye la probabilidad de detectar pequeños efectos de los genes candidatos. Lo anterior está relacionado con el hecho de que no fue posible buscar endofenotipos específicos que pudieran estar involucrados en la patogénesis del intento de suicidio en nuestra población. Sin embargo, en estudios futuros se deberá abordar este problema mediante la incorporación de covariables que ayuden a mejorar el poder de análisis (por ejemplo, el factor de riesgo psicosocial para los comportamientos de intento suicida), la estratificación de los fenotipos característicos del intento suicida (por ejemplo, el inicio temprano del comportamiento de intento suicida) o el aumento de tamaño de la muestra. Adicionalmente, se remarca que se usó los criterios DSM-IV en lugar de la versión más reciente publicada recientemente (DSM-V); por lo tanto, no tomamos en cuenta las condiciones neurodegenerativas y el uso de sustancias, lo que podría considerarse como una limitación, ya que algunos de los individuos incluidos tenían un trastorno por uso de sustancias. Lo anterior es importante dado que en México es común que las personas con trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, bipolar, entre otras) consuman alcohol u otras drogas (Fresan y cols., 2015; Gonzalez-Castro y cols., 2016; Marin-Navarrete y cols., 2016). Debido a esto, se recomienda tener en cuenta este factor al interpretar los resultados del estudio. Otra limitación es que no se evaluó el impacto que podrían tener variantes raras o variantes de número de copias en nuestra población. Sin embargo, nuestro estudio sugiere algunos genes candidatos que podrían usarse como herramientas

para identificar pacientes con riesgo grave de intento de suicidio en futuros estudios. Finalmente, no se analizaron los factores ambientales que pueden interactuar con los factores genéticos y aumentar el riesgo de conducta suicida.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

8. CONCLUSIONES

Los genes *SCARA5*, *GHSR*, *RGS10* y *STK33* podrían participar como biomarcadores de riesgo para el intento de suicidio en población mexicana. De la misma manera, los productos génicos de los genes asociados a suicidio en los GWAS están involucrados en los procesos biológicos relacionados a la importación de la glucosa en respuesta al estímulo de insulina, la localización de proteínas en la membrana plasmática y en la periferia celular, a la actividad endopeptidasa, la adhesión heterotípica célula-célula y la contracción del músculo liso.

Las vías involucradas en los genes asociados a suicidio están relacionadas con la síntesis y secreción de aldosterona, la señalización de Rap1 y está involucrado con la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Estos hallazgos proporcionan nuevo conocimiento para comprender la etiología de la conducta suicida. Aunque deben tomarse con cautela, pues deben ser validados.

9. REFERENCIAS

- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health*, 15 (7).
- Baldessarini, R.J. (2019). Epidemiology of suicide: recent developments. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 29, e71.
- Baldessarini, R.J., Hennen, J. (2004). Genetics of suicide: an overview. *Harv Rev Psychiatry*, 12 (1), 1-13.
- Bang, M.L., Owczarek, S. (2013). A matter of balance: role of neurexin and neuroligin at the synapse. *Neurochem Res*, 38 (6), 1174-1189.
- Bani-Fatemi, A., Graff, A., Zai, C., Strauss, J., De Luca, V. (2016). GWAS analysis of suicide attempt in schizophrenia: Main genetic effect and interaction with early life trauma. *Neurosci Lett*, 622, 102-106.
- Bastos, C.R., Gazal, M., Quevedo, L.A., Costa, J.L., Wiener, C.D., Jansen, K., de Mola, C.L., Oses, J.P., Souza, L.D.M., Portela, L.V., Pinheiro, R.T., da Silva, R.A., Lara, D.R., Ghisleni, G. (2017). Polymorphism in CRHR1 gene affects the IL-1beta levels in suicidal attempters. *J Psychiatr Res*, 86, 34-38.
- Bertolote, J.M., Fleischmann, A., De Leo, D., Phillips, M.R., Botega, N.J., Vijayakumar, L., De Silva, D., Schlebusch, L., Nguyen, V.T., Sisask, M., Bolhari, J., Wasserman, D. (2010). Repetition of suicide attempts: data from emergency care settings in five culturally different low- and middle-income countries participating in the WHO SUPRE-MISS Study. *Crisis*, 31 (4), 194-201.
- Borges, G., Orozco, R., Benjet, C., Medina-Mora, M.E. (2010). Suicidio y conductas suicidas en México: retrospectiva y situación actual. (Spanish). *Suicide and suicidal behaviors in Mexico: Retrospective and current status. (English)*, 52 (4), 292-304.
- Borges, G., Orozco, R., Villatoro, J., Medina-Mora, M.E., Fleiz, C., Diaz-Salazar, J. (2019). Suicide ideation and behavior in Mexico: Encodat 2016. *Salud Publica Mex*, 61 (1), 6-15.
- Borraz-Leon, J.I., Cerda-Molina, A.L., Mayagoitia-Novales, L. (2017). Stress and cortisol responses in men: differences according to facial symmetry. *Stress*, 20 (6), 573-579.
- Brauksiepe, B., Baumgarten, L., Reuss, S., Schmidt, E.R. (2014). Co-localization of serine/threonine kinase 33 (Stk33) and vimentin in the hypothalamus. *Cell Tissue Res*, 355 (1), 189-199.
- Brent, D.A., Melhem, N. (2008). Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*, 31 (2), 157-177.
- Brites, D., Fernandes, A. (2015). Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*, 9, 476.
- Cabral, A., Lopez Soto, E.J., Epelbaum, J., Perello, M. (2017). Is Ghrelin Synthesized in the Central Nervous System? *Int J Mol Sci*, 18 (3).
- Carboni, L., Marchetti, L., Lauria, M., Gass, P., Vollmayr, B., Redfern, A., Jones, L., Razzoli, M., Malki, K., Begni, V., Riva, M.A., Domenici, E., Caberlotto, L., Mathe, A.A. (2018). Cross-species evidence from human and rat brain transcriptome for growth factor signaling pathway dysregulation in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 43 (10), 2134-2145.
- Cervantes, C.A.D., Montaña, A.M.P. (2020). Study of suicide burden of mortality in México 1990-2017. *Rev Bras Epidemiol*, 23, e200069.
- Chalmers, K.A., Love, S. (2007). Neurofibrillary tangles may interfere with Smad 2/3 signaling in neurons. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66 (2), 158-167.

- Chu, C.T., Plowey, E.D., Wang, Y., Patel, V., Jordan-Sciutto, K.L. (2007). Location, location, location: altered transcription factor trafficking in neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66 (10), 873-883.
- Conejero, I., Olie, E., Courtet, P., Calati, R. (2018). Suicide in older adults: current perspectives. *Clin Interv Aging*, 13, 691-699.
- Coon, H., Darlington, T.M., DiBlasi, E., Callor, W.B., Ferris, E., Fraser, A., Yu, Z., William, N., Das, S.C., Crowell, S.E., Chen, D., Anderson, J.S., Klein, M., Jerominski, L., Cannon, D., Shabalin, A., Docherty, A., Williams, M., Smith, K.R., Keeshin, B., Bakian, A.V., Christensen, E., Li, Q.S., Camp, N.J., Gray, D. (2018). Genome-wide significant regions in 43 Utah high-risk families implicate multiple genes involved in risk for completed suicide. *Mol Psychiatry*.
- Dawson, D.K. (2018). Acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Heart*, 104 (2), 96-102.
- de Medeiros Alves, V., ACP, E.S., de Souza, E.V.M., de Lima Francisco, L.C.F., de Moura, E.L., de Melo-Neto, V.L., Nardi, A.E. (2017). Suicide attempt in mental disorders (MeDi): Association with 5-HTT, IL-10 and TNF-alpha polymorphisms. *J Psychiatr Res*, 91, 36-46.
- Du, L., Merali, Z., Poulter, M.O., Palkovits, M., Faludi, G., Anisman, H. (2014). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and altered COMT gene expression in the prefrontal cortex of suicide brains. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 50, 178-183.
- Dwivedi, Y., Mondal, A.C., Rizavi, H.S., Faludi, G., Palkovits, M., Sarosi, A., Conley, R.R., Pandey, G.N. (2006). Differential and brain region-specific regulation of Rap-1 and Epac in depressed suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (6), 639-648.
- Erlangsen, A., Appadurai, V., Wang, Y., Turecki, G., Mors, O., Werge, T., Mortensen, P.B., Starnawska, A., Borglum, A.D., Schork, A., Nudel, R., Baekvad-Hansen, M., Bybjerg-Grauholm, J., Hougaard, D.M., Thompson, W.K., Nordentoft, M., Agerbo, E. (2018). Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: a population-based genome-wide association study. *Mol Psychiatry*.
- Fiori, L.M., Turecki, G. (2011). Epigenetic regulation of spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SAT1) in suicide. *J Psychiatr Res*, 45 (9), 1229-1235.
- Forsman, J., Keltanen, T., Liberg, B., Sajantila, A., Masterman, T., Lindroos, K. (2017). Glucose metabolism in completed suicide: a forensic-pathological pilot study. *Croat Med J*, 58 (1), 34-39.
- Fresan, A., Gonzalez-Castro, T.B., Peralta-Jimenez, Y., Juarez-Rojop, I., Pool-Garcia, S., Velazquez-Sanchez, M.P., Lopez-Narvaez, L., Tovilla-Zarate, C.A. (2015). Gender differences in socio-demographic, clinical characteristics and psychiatric diagnosis in/of suicide attempters in a Mexican population. *Acta Neuropsychiatr*, 1-7.
- Fu, Q., Heath, A.C., Bucholz, K.K., Nelson, E.C., Glowinski, A.L., Goldberg, J., Lyons, M.J., Tsuang, M.T., Jacob, T., True, M.R., Eisen, S.A. (2002). A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med*, 32 (1), 11-24.
- Galfalvy, H., Haghighi, F., Hodgkinson, C., Goldman, D., Oquendo, M.A., Burke, A., Huang, Y.Y., Giegling, I., Rujescu, D., Bureau, A., Turecki, G., Mann, J.J. (2015). A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 168 (7), 557-563.
- Galfalvy, H., Zalsman, G., Huang, Y.Y., Murphy, L., Rosoklija, G., Dwork, A.J., Haghighi, F., Arango, V., Mann, J.J. (2013). A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression. *World J Biol Psychiatry*, 14 (8), 574-582.
- Gao, S.F., Qi, X.R., Zhao, J., Balesar, R., Bao, A.M., Swaab, D.F. (2013). Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression. *Cereb Cortex*, 23 (12), 2956-2964.

- Garbett, K., Ebert, P.J., Mitchell, A., Lintas, C., Manzi, B., Mirnics, K., Persico, A.M. (2008). Immune transcriptome alterations in the temporal cortex of subjects with autism. *Neurobiol Dis*, 30 (3), 303-311.
- Genis-Mendoza, A.D., Lopez-Narvaez, M.L., Tovilla-Zarate, C.A., Sarmiento, E., Chavez, A., Martinez-Magana, J.J., Gonzalez-Castro, T.B., Hernandez-Diaz, Y., Juarez-Rojop, I.E., Avila-Fernandez, A., Nicolini, H. (2017). Association between Polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 Genes and Suicide Attempt: A Preliminary Case-Control Study in a Mexican Population. *Neuropsychobiology*, 76 (4), 193-198.
- Gniwa, O.R., Ben Soussia, R., Bouali, W., Sriha Belguith, A., Younes, S., Zarrouk, L. (2019). Psychiatric emergencies : Factors associated with suicide attempts. *Tunis Med*, 97 (7), 910-917.
- Golia, M.T., Poggini, S., Alboni, S., Garofalo, S., Ciano Albanese, N., Viglione, A., Ajmone-Cat, M.A., St-Pierre, A., Brunello, N., Limatola, C., Branchi, I., Maggi, L. (2019). Interplay between inflammation and neural plasticity: Both immune activation and suppression impair LTP and BDNF expression. *Brain Behav Immun*, 81, 484-494.
- Gonzalez-Castro, T.B., Hernandez-Diaz, Y., Juarez-Rojop, I.E., Lopez-Narvaez, M.L., Tovilla-Zarate, C.A., Ramirez-Bello, J., Perez-Hernandez, N., Genis-Mendoza, A.D., Fresan, A., Guzman-Priego, C.G. (2018). The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 2485-2496.
- Gonzalez-Castro, T.B., Hernandez-Diaz, Y., Tovilla-Zarate, C.A., Gonzalez-Gutierrez, K.P., Fresan, A., Juarez-Rojop, I.E., Lopez-Narvaez, L., Villar Soto, M., Genis, A. (2016). Differences by gender in completed suicides in a Mexican population: A psychological autopsy study. *J Forensic Leg Med*, 38, 70-74.
- González-Castro, T.B., Martínez-Magaña, J.J., Tovilla-Zárate, C.A., Juárez-Rojop, I.E., Sarmiento, E., Genis-Mendoza, A.D., Nicolini, H. (2019a). Gene-level genome-wide association analysis of suicide attempt, a preliminary study in a psychiatric Mexican population. *Mol Genet Genomic Med*, 7 (12), e983.
- González-Castro, T.B., Tovilla-Zárate, C.A., Genis-Mendoza, A.D., Juárez-Rojop, I.E., Nicolini, H., López-Narváez, M.L., Martínez-Magaña, J.J. (2019b). Identification of gene ontology and pathways implicated in suicide behavior: Systematic review and enrichment analysis of GWAS studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 180 (5), 320-329.
- Gonzalez-Castro, T.B., Tovilla-Zarate, C.A., Hernandez-Diaz, Y., Fresan, A., Juarez-Rojop, I.E., Ble-Castillo, J.L., Lopez-Narvaez, L., Genis, A., Hernandez-Alvarado, M.M. (2015). No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis. *Schizophr Res*, 169 (1-3), 355-368.
- Goodfellow, B., Kölves, K., De Leo, D. (2020). Contemporary Classifications of Suicidal Behaviors. *Crisis*, 41 (3), 179-186.
- Gross, J.A., Bureau, A., Croteau, J., Galfalvy, H., Oquendo, M.A., Haghighi, F., Merette, C., Giegling, I., Hodgkinson, C., Goldman, D., Rujescu, D., Mann, J.J., Turecki, G. (2015). A genome-wide copy number variant study of suicidal behavior. *PLoS One*, 10 (5), e0128369.
- Gvion, Y., Levi-Belz, Y. (2018). Serious Suicide Attempts: Systematic Review of Psychological Risk Factors. *Front Psychiatry*, 9, 56.
- Haghighi, F., Galfalvy, H., Chen, S., Huang, Y.Y., Cooper, T.B., Burke, A.K., Oquendo, M.A., Mann, J.J., Sublette, M.E. (2015). DNA methylation perturbations in genes involved in polyunsaturated Fatty Acid biosynthesis associated with depression and suicide risk. *Front Neurol*, 6, 92.

- Hallberg, L., Westrin, A., Isaksson, A., Janelidze, S., Traskman-Bendz, L., Brundin, L. (2011). Decreased aldosterone in the plasma of suicide attempters with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 187 (1-2), 135-139.
- Huang, H.J., Zhu, X.C., Han, Q.Q., Wang, Y.L., Yue, N., Wang, J., Yu, R., Li, B., Wu, G.C., Liu, Q., Yu, J. (2017). Ghrelin alleviates anxiety- and depression-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress in rodents. *Behav Brain Res*, 326, 33-43.
- Isgren, A., Sellgren, C., Ekman, C.J., Holmen-Larsson, J., Blennow, K., Zetterberg, H., Jakobsson, J., Landén, M. (2017). Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. *Brain Behav Immun*, 65, 195-201.
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Rastam, M., Colineaux, C., Gillberg, I.C., Soderstrom, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., Bourgeron, T. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*, 34 (1), 27-29.
- James, S.L., Castle, C.D., Dingels, Z.V., Fox, J.T., Hamilton, E.B., Liu, Z., Roberts, N.L.S., Sylte, D.O., Bertolacci, G.J., Cunningham, M., Henry, N.J., LeGrand, K.E., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R.S., Abedi, A., Abegaz, K.H., Abosetugn, A.E., Abushouk, A.I., Adebayo, O.M., Adsuar, J.C., Advani, S.M., Agudelo-Botero, M., Ahmad, T., Ahmed, M.B., Ahmed, R., Eddine Aichour, M.T., Alahdab, F., Alanezi, F.M., Alema, N.M., Alemu, B.W., Alghnam, S.A., Ali, B.A., Ali, S., Alinia, C., Alipour, V., Aljunid, S.M., Almasi-Hashiani, A., Almasri, N.A., Altirkawi, K., Abdeldayem Amer, Y.S., Andrei, C.L., Ansari-Moghaddam, A., CA, T.A., Anvari, D., Yaw Appiah, S.C., Arabloo, J., Arab-Zozani, M., Arefi, Z., Aremu, O., Ariani, F., Arora, A., Asaad, M., Ayala Quintanilla, B.P., Ayano, G., Ayanore, M.A., Azarian, G., Badawi, A., Badiye, A.D., Baig, A.A., Bairwa, M., Bakhtiari, A., Balachandran, A., Banach, M., Banerjee, S.K., Banik, P.C., Banstola, A., Barker-Collo, S.L., Bärnighausen, T.W., Barzegar, A., Bayati, M., Bazargan-Hejazi, S., Bedi, N., Behzadifar, M., Belete, H., Bennett, D.A., Bensenor, I.M., Berhe, K., Bhagavathula, A.S., Bhardwaj, P., Bhat, A.G., Bhattacharyya, K., Bhutta, Z.A., Bibi, S., Bijani, A., Bloor, A., Borges, G., Borschmann, R., Borzi, A.M., Boufous, S., Braithwaite, D., Briko, N.I., Brugha, T., Budhathoki, S.S., Car, J., Cárdenas, R., Carvalho, F., Castaldelli-Maia, J.M., Castañeda-Orjuela, C.A., Castelpietra, G., Catalá-López, F., Cerin, E., Chandan, J.S., Chapman, J.R., Chattu, V.K., Chattu, S.K., Chatziralli, I., Chaudhary, N., Cho, D.Y., Choi, J.J., Kabir Chowdhury, M.A., Christopher, D.J., Chu, D.T., Cicuttini, F.M., Coelho, J.M., Costa, V.M., Dahlawi, S.M.A., Daryani, A., Dávila-Cervantes, C.A., Leo, D., Demeke, F.M., Demoz, G.T., Demsie, D.G., Deribe, K., Desai, R., Nasab, M.D., Silva, D.D.D., Dibaji Forooshani, Z.S., Do, H.T., Doyle, K.E., Driscoll, T.R., Dubljanin, E., Adema, B.D., Eagan, A.W., Elemineh, D.A., El-Jaafary, S.I., El-Khatib, Z., Ellingsen, C.L., Zaki, M.E.S., Eskandarieh, S., Eyawo, O., Faris, P.S., Faro, A., Farzadfar, F., Fereshtehnejad, S.M., Fernandes, E., Ferrara, P., Fischer, F., Folyan, M.O., Fomenkov, A.A., Foroutan, M., Francis, J.M., Franklin, R.C., Fukumoto, T., Geberemariyam, B.S., Gebremariam, H., Gebremedhin, K.B., Gebremeskel, L.G., Gebremeskel, G.G., Gebremichael, B., Gedefaw, G.A., Geta, B., Getenet, A.B., Ghafourifard, M., Ghamari, F., Gheshlagh, R.G., Gholamian, A., Gilani, S.A., Gill, T.K., Goudarzian, A.H., Goulart, A.C., Grada, A., Grivna, M., Guimarães, R.A., Guo, Y., Gupta, G., Haagsma, J.A., Hall, B.J., Hamadeh, R.R., Hamidi, S., Handiso, D.W., Haro, J.M., Hasanzadeh, A., Hassan, S., Hassanipour, S., Hassankhani, H., Hassen, H.Y., Haymoeller, R., Hendrie, D., Heydarpour, F., Híjar, M., Ho, H.C., Hoang, C.L., Hole, M.K., Holla, R., Hossain, N., Hosseinzadeh, M., Hostiuc, S., Hu, G., Ibitoye, S.E., Ilesanmi, O.S., Inbaraj, L.R., Naghibi Irvani, S.S., Mofizul Islam, M., Shariful Islam, S.M., Ivers, R.Q., Jahani, M.A., Jakovljević, M., Jalilian, F., Jayaraman, S., Jayatilleke, A.U., Jha, R.P., John-Akinola, Y.O., Jonas, J.B., Jones, K.M., Joseph, N., Joukar, F., Jozwiak, J.J., Jungari, S.B., Jürisson, M., Kabir, A., Kahsay, A.,

Kalankesh, L.R., Kalhor, R., Kamil, T.A., Kanchan, T., Kapoor, N., Karami, M., Kasaeian, A., Kassaye, H.G., Kavetsky, T., Kayode, G.A., Keiyoro, P.N., Kelbore, A.G., Khader, Y.S., Khafaie, M.A., Khalid, N., Khalil, I.A., Khalilov, R., Khan, M., Khan, E.A., Khan, J., Khanna, T., Khazaei, S., Khazaie, H., Khundkar, R., Kiirithio, D.N., Kim, Y.E., Kim, Y.J., Kim, D., Kisa, S., Kisa, A., Komaki, H., Kondlahalli, S.K.M., Koolivand, A., Korshunov, V.A., Koyanagi, A., Kraemer, M.U.G., Krishan, K., Defo, B.K., Bicer, B.K., Kugbey, N., Kumar, N., Kumar, M., Kumar, V., Kumaresh, G., Lami, F.H., Lansingh, V.C., Lasrado, S., Latifi, A., Lauriola, P., Vecchia, C., Leasher, J.L., Huey Lee, S.W., Li, S., Liu, X., Lopez, A.D., Lotufo, P.A., Lyons, R.A., Machado, D.B., Madadin, M., Abd El Razek, M.M., Mahotra, N.B., Majdan, M., Majeed, A., Maled, V., Malta, D.C., Manafi, N., Manafi, A., Manda, A.L., Manjunatha, N., Mansour-Ghanaei, F., Mansournia, M.A., Maravilla, J.C., Mason-Jones, A.J., Masoumi, S.Z., Massenburg, B.B., Maulik, P.K., Mehndiratta, M.M., Melketsedik, Z.A., Memiah, P.T.N., Mendoza, W., Menezes, R.G., Mengesha, M.M., Meretoja, T.J., Meretoja, A., Merie, H.E., Mestrovic, T., Miazgowski, B., Miazgowski, T., Miller, T.R., Mini, G.K., Mirica, A., Mirrakhimov, E.M., Mirzaei-Alavijeh, M., Mithra, P., Moazen, B., Moghadaszadeh, M., Mohamadi, E., Mohammad, Y., Darwesh, A.M., Mohammadian-Hafshejani, A., Mohammadpourhodki, R., Mohammed, S., Mohammed, J.A., Mohebi, F., Mohseni Bandpei, M.A., Molokhia, M., Monasta, L., Moodley, Y., Moradi, M., Moradi, G., Moradi-Lakeh, M., Moradzadeh, R., Morawska, L., Velásquez, I.M., Morrison, S.D., Mossie, T.B., Muluneh, A.G., Musa, K.I., Mustafa, G., Naderi, M., Nagarajan, A.J., Naik, G., Naimzada, M.D., Najafi, F., Nangia, V., Nascimento, B.R., Naserbakht, M., Nayak, V., Nazari, J., Ndwandwe, D.E., Negoj, I., Ngunjiri, J.W., Nguyen, T.H., Nguyen, C.T., Nguyen, D.N., Thi Nguyen, H.L., Nikbakhsh, R., Anggraini Ningrum, D.N., Nnaji, C.A., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F.A., Oghenetega, O.B., Oh, I.H., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Bali, A.O., Onwujekwe, O.E., Orpana, H.M., Ota, E., Otstavnov, N., Otstavnov, S.S., P, A.M., Padubidri, J.R., Pakhale, S., Pakshir, K., Panda-Jonas, S., Park, E.K., Patel, S.K., Pathak, A., Pati, S., Paulos, K., Peden, A.E., Filipino Pepito, V.C., Pereira, J., Phillips, M.R., Polibin, R.V., Polinder, S., Pourmalek, F., Pourshams, A., Poustchi, H., Prakash, S., Angga Pribadi, D.R., Puri, P., Syed, Z.Q., Rabiee, N., Rabiee, M., Radfar, A., Rafay, A., Rafiee, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahimi, S., Rahman, M.A., Rajabpour-Sanati, A., Rajati, F., Račovac, I., Rao, S.J., Rashedi, V., Rastogi, P., Rathi, P., Rawaf, S., Rawal, L., Rawassizadeh, R., Renjith, V., Resnikoff, S., Rezapour, A., Ribeiro, A.I., Rickard, J., Rios González, C.M., Roeber, L., Ronfani, L., Roshandel, G., Saddik, B., Safarpour, H., Safdarian, M., Mohammad Sajadi, S., Salamati, P., Rashad Salem, M.R., Salem, H., Salz, I., Samy, A.M., Sanabria, J., Riera, L.S., Santric Milicevic, M.M., Sarker, A.R., Sarveazad, A., Sathian, B., Sawhney, M., Sayyah, M., Schwebel, D.C., Seedat, S., Senthilkumaran, S., Seyedmousavi, S., Sha, F., Shaahmadi, F., Shahabi, S., Shaikh, M.A., Shams-Beyranvand, M., Sheikh, A., Shigematsu, M., Shin, J.I., Shiri, R., Siabani, S., Sigfusdottir, I.D., Singh, J.A., Singh, P.K., Sinha, D.N., Soheili, A., Soriano, J.B., Sorrie, M.B., Soyiri, I.N., Stokes, M.A., Sufiyan, M.B., Sykes, B.L., Tabarés-Seisdedos, R., Tabb, K.M., Taddele, B.W., Tefera, Y.M., Tehrani-Banihashemi, A., Tekulu, G.H., Tesema Tesema, A.K., Tesfay, B.E., Thapar, R., Titova, M.V., Tlaye, K.G., Tohidinik, H.R., Topor-Madry, R., Tran, K.B., Tran, B.X., Tripathy, J.P., Tsai, A.C., Tsatsakis, A., Car, L.T., Ullah, I., Ullah, S., Unnikrishnan, B., Upadhyay, E., Uthman, O.A., Valdez, P.R., Vasankari, T.J., Veisani, Y., Venketasubramanian, N., Violante, F.S., Vlassov, V., Waheed, Y., Wang, Y.P., Wiangkham, T., Wolde, H.F., Woldeyes, D.H., Wondmeneh, T.G., Wondmieneh, A.B., Wu, A.M., Wyper, G.M.A., Yadav, R., Yadollahpour, A., Yano, Y., Yaya, S., Yazdi-Feyzabadi, V., Ye, P., Yip, P., Yisma, E., Yonemoto, N., Yoon, S.J., Youm, Y., Younis, M.Z., Yousefi, Z., Yu, C., Yu, Y., Moghadam, T.Z., Zaidi, Z., Zaman, S.B., Zamani, M., Zandian, H., Zarei, F., Zhang, Z.J.,

- Zhang, Y., Ziapour, A., Zodpey, S., Dandona, R., Dharmaratne, S.D., Hay, S.I., Mokdad, A.H., Pigott, D.M., Reiner, R.C., Vos, T. (2020). Estimating global injuries morbidity and mortality: methods and data used in the Global Burden of Disease 2017 study. *Inj Prev*, 26 (Supp 1), i125-i153.
- Jiang, Y., Oliver, P., Davies, K.E., Platt, N. (2006). Identification and characterization of murine SCARA5, a novel class A scavenger receptor that is expressed by populations of epithelial cells. *J Biol Chem*, 281 (17), 11834-11845.
- Kim, C.D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A.D., Turecki, G. (2005). Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *Am J Psychiatry*, 162 (5), 1017-1019.
- Kimbrel, N.A., Garrett, M.E., Dennis, M.F., Hauser, M.A., Ashley-Koch, A.E., Beckham, J.C. (2018). A genome-wide association study of suicide attempts and suicidal ideation in U.S. military veterans. *Psychiatry Res*, 269, 64-69.
- Kobayashi, T., Jin, L., de Tombe, P.P. (2008). Cardiac thin filament regulation. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 457 (1), 37-46.
- Koponen, H., Kautiainen, H., Leppanen, E., Mantyselka, P., Vanhala, M. (2015). Association between suicidal behaviour and impaired glucose metabolism in depressive disorders. *BMC Psychiatry*, 15, 163.
- Krupina, N.A., Zolotov, N.N., Bogdanova, N.G., Orlova, I.N., Khlebnikova, N.N., Kryzhanovskii, G.N. (2006). Activities of prolyl endopeptidase and dipeptidyl peptidase IV in brain structures of rats with dopamine deficiency-dependent MPTP-induced depressive syndrome. *Bull Exp Biol Med*, 142 (5), 554-556.
- Kuleshov, M.V., Jones, M.R., Rouillard, A.D., Fernandez, N.F., Duan, Q., Wang, Z., Koplev, S., Jenkins, S.L., Jagodnik, K.M., Lachmann, A., McDermott, M.G., Monteiro, C.D., Gundersen, G.W., Ma'ayan, A. (2016). Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res*, 44 (W1), W90-97.
- Kuo, I.Y., Ehrlich, B.E. Signaling in muscle contraction. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7 (2), a006023-a006023.
- Kurusu, S., Kihara, Y. (2014). Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*, 78 (7), 1559-1566.
- Laje, G., Allen, A.S., Akula, N., Manji, H., John Rush, A., McMahon, F.J. (2009). Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients. *Pharmacogenet Genomics*, 19 (9), 666-674.
- Laurila, K., Vihinen, M. (2009). Prediction of disease-related mutations affecting protein localization. *BMC Genomics*, 10, 122.
- Lee, J.K., Tansey, M.G. (2015). Physiology of RGS10 in Neurons and Immune Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 133, 153-167.
- Lemondé, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P.D., Bown, C.D., Sequeira, A., Kushwaha, N., Morris, S.J., Basak, A., Ou, X.M., Albert, P.R. (2003). Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, 23 (25), 8788-8799.
- Levey, D.F., Polimanti, R., Cheng, Z., Zhou, H., Nunez, Y.Z., Jain, S., He, F., Sun, X., Ursano, R.J., Kessler, R.C., Smoller, J.W., Stein, M.B., Kranzler, H.R., Gelernter, J. (2019). Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Transl Psychiatry*, 9 (1), 22.
- Lin, S.K., Hung, T.M., Liao, Y.T., Lee, W.C., Tsai, S.Y., Chen, C.C., Kuo, C.J. (2014). Protective and risk factors for inpatient suicides: A nested case-control study. *Psychiatry Res*, 217 (1-2), 54-59.

- Lopes, F.L., McMahon, F.J. (2019). The Promise and Limits of Suicide Genetics. *Am J Psychiatry*, 176 (8), 600-602.
- Maes, M., Scharpe, S., D'Hondt, P., Peeters, D., Wauters, A., Neels, H., Verkerk, R. (1996). Biochemical, metabolic and immune correlates of seasonal variation in violent suicide: a chronoepidemiologic study. *Eur Psychiatry*, 11 (1), 21-33.
- Magno, L.A., Miranda, D.M., Neves, F.S., Pimenta, G.J., Mello, M.P., De Marco, L.A., Correa, H., Romano-Silva, M.A. (2010). Association between AKT1 but not AKTIP genetic variants and increased risk for suicidal behavior in bipolar patients. *Genes Brain Behav*, 9 (4), 411-418.
- Manfredini, R., Fabbian, F., Cappadona, R., Zucchi, B., Lopez-Soto, P.J., Rodriguez-Borrego, M.A. (2018). Attempted suicide as a trigger of Takotsubo syndrome: a minireview of available case reports. *Intern Emerg Med*, 13 (4), 629-631.
- Marin-Navarrete, R., Medina-Mora, M.E., Horigian, V.E., Salloum, I.M., Villalobos-Gallegos, L., Fernandez-Mondragon, J. (2016). Co-Occurring Disorders: A Challenge for Mexican Community-Based Residential Care Facilities for Substance Use. *J Dual Diagn*, 12 (3-4), 261-270.
- Martinez Damonte, V., Rodriguez, S.S., Raingo, J. (2018). Growth hormone secretagogue receptor constitutive activity impairs voltage-gated calcium channel-dependent inhibitory neurotransmission in hippocampal neurons. *J Physiol*, 596 (22), 5415-5428.
- Menke, A., Domschke, K., Czamara, D., Klengel, T., Hennings, J., Lucae, S., Baune, B.T., Arolt, V., Muller-Myhsok, B., Holsboer, F., Binder, E.B. (2012). Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology*, 37 (3), 797-807.
- Mirahmadizadeh, A., Rezaei, F., Mokhtari, A.M., Gholamzadeh, S., Baseri, A. (2020). Epidemiology of suicide attempts and deaths: a population-based study in Fars, Iran (2011-16). *J Public Health (Oxf)*, 42 (1), e1-e11.
- Momeni, N., Nordstrom, B.M., Horstmann, V., Avareseji, H., Sivberg, B.V. (2005). Alterations of prolyl endopeptidase activity in the plasma of children with autistic spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 5, 27.
- Mujica, A.O., Hankeln, T., Schmidt, E.R. (2001). A novel serine/threonine kinase gene, STK33, on human chromosome 11p15.3. *Gene*, 280 (1-2), 175-181.
- Mullins, N., Perroud, N., Uher, R., Butler, A.W., Cohen-Woods, S., Rivera, M., Malki, K., Euesden, J., Power, R.A., Tansey, K.E., Jones, L., Jones, I., Craddock, N., Owen, M.J., Korszun, A., Gill, M., Mors, O., Preisig, M., Maier, W., Rietschel, M., Rice, J.P., Muller-Myhsok, B., Binder, E.B., Lucae, S., Ising, M., Craig, I.W., Farmer, A.E., McGuffin, P., Breen, G., Lewis, C.M. (2014). Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: a genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 165B (5), 428-437.
- Nakamura, Y., Yamazaki, Y., Konosu-Fukaya, S., Ise, K., Satoh, F., Sasano, H. (2015). Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and associated disorders. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 153, 57-62.
- Nielsen, D.A., Goldman, D., Virkkunen, M., Tokola, R., Rawlings, R., Linnoila, M. (1994). Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (1), 34-38.
- Nowak, R., Fijalkowska, M., Jaguszewski, M., Gruchala, M., Fijalkowski, M. (2015). Takotsubo cardiomyopathy induced by a suicide attempt. *Kardiol Pol*, 73 (2), 130.
- Ono, H., Shirakawa, O., Kitamura, N., Hashimoto, T., Nishiguchi, N., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., Maeda, K. (2002). Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the

- genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry*, 7 (10), 1127-1132.
- Otsuka, I., Akiyama, M., Shirakawa, O., Okazaki, S., Momozawa, Y., Kamatani, Y., Izumi, T., Numata, S., Takahashi, M., Boku, S., Sora, I., Yamamoto, K., Ueno, Y., Toda, T., Kubo, M., Hishimoto, A. (2019). Genome-wide association studies identify polygenic effects for completed suicide in the Japanese population. *Neuropsychopharmacology*, 44 (12), 2119-2124.
- Owczarek, S., Bang, M.L., Berezin, V. (2015). Neurexin-Neurologin Synaptic Complex Regulates Schizophrenia-Related DISC1/Kal-7/Rac1 "Signalosome". *Neural Plast*, 2015, 167308.
- Pawlak, J., Dmitrzak-Weglarz, M., Wilkosc, M., Szczepankiewicz, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Zaremba, D., Kapelski, P., Rajewska-Rager, A., Hauser, J. (2016). Suicide behavior as a quantitative trait and its genetic background. *J Affect Disord*, 206, 241-250.
- Perez, J., Tardito, D., Mori, S., Racagni, G., Smeraldi, E., Zanardi, R. (2000). Altered Rap1 endogenous phosphorylation and levels in platelets from patients with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 34 (2), 99-104.
- Perez, J., Tardito, D., Racagni, G., Smeraldi, E., Zanardi, R. (2001). Protein kinase A and Rap1 levels in platelets of untreated patients with major depression. *Mol Psychiatry*, 6 (1), 44-49.
- Perlis, R.H., Huang, J., Purcell, S., Fava, M., Rush, A.J., Sullivan, P.F., Hamilton, S.P., McMahon, F.J., Schulze, T.G., Potash, J.B., Zandi, P.P., Willour, V.L., Penninx, B.W., Boomsma, D.I., Vogelzangs, N., Middeldorp, C.M., Rietschel, M., Nothen, M., Cichon, S., Gurling, H., Bass, N., McQuillin, A., Hamshere, M., Craddock, N., Sklar, P., Smoller, J.W. (2010). Genome-wide association study of suicide attempts in mood disorder patients. *Am J Psychiatry*, 167 (12), 1499-1507.
- Perroud, N. (2011). Suicidal ideation during antidepressant treatment: do genetic predictors exist? *CNS Drugs*, 25 (6), 459-471.
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M.Y., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., Mors, O., Gennarelli, M., Rietschel, M., Souery, D., Dernovsek, M.Z., Stamp, A.S., Lathrop, M., Farmer, A., Breen, G., Aitchison, K.J., Lewis, C.M., Craig, I.W., McGuffin, P. (2012). Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*, 12 (1), 68-77.
- Petersen, L., Sorensen, T.I., Kragh Andersen, P., Mortensen, P.B., Hawton, K. (2014). Genetic and familial environmental effects on suicide attempts: a study of Danish adoptees and their biological and adoptive siblings. *J Affect Disord*, 155, 273-277.
- Price, J.B., Bronars, C., Erhardt, S., Cullen, K.R., Schwieler, L., Berk, M., Walder, K., McGee, S.L., Frye, M.A., Tye, S.J. (2018). Bioenergetics and synaptic plasticity as potential targets for individualizing treatment for depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 90, 212-220.
- Pulay, A.J., Rethelyi, J.M. (2016). Multimarker analysis suggests the involvement of BDNF signaling and microRNA biosynthesis in suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171 (6), 763-776.
- Rea, D., Fulop, V. (2011). Prolyl oligopeptidase structure and dynamics. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10 (3), 306-310.
- Rincon-Cortes, M., Barr, G.A., Mouly, A.M., Shionoya, K., Nunez, B.S., Sullivan, R.M. (2015). Enduring good memories of infant trauma: rescue of adult neurobehavioral deficits via amygdala serotonin and corticosterone interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (3), 881-886.
- Rivero, G., Gabilondo, A.M., Garcia-Sevilla, J.A., Callado, L.F., La Harpe, R., Morentin, B., Meana, J.J. (2013). Brain RGS4 and RGS10 protein expression in schizophrenia and depression. Effect of drug treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 226 (1), 177-188.

- Rosenbaum Asarnow, J., Tompson, M.C., Klomhaus, A.M., Babeva, K., Langer, D.A., Sugar, C.A. (2019). Randomized controlled trial of family-focused treatment for child depression compared to individual psychotherapy: one-year outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*.
- Ruljancic, N., Mihanovic, M., Cepelak, I., Bakliza, A. (2013). Platelet and serum calcium and magnesium concentration in suicidal and non-suicidal schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67 (3), 154-159.
- Schneider, E., El Hajj, N., Muller, F., Navarro, B., Haaf, T. (2015). Epigenetic Dysregulation in the Prefrontal Cortex of Suicide Completers. *Cytogenet Genome Res*, 146 (1), 19-27.
- Schossor, A., Butler, A.W., Ising, M., Perroud, N., Uher, R., Ng, M.Y., Cohen-Woods, S., Craddock, N., Owen, M.J., Korszun, A., Jones, L., Jones, I., Gill, M., Rice, J.P., Maier, W., Mors, O., Rietschel, M., Lucae, S., Binder, E.B., Preisig, M., Perry, J., Tozzi, F., Muglia, P., Aitchison, K.J., Breen, G., Craig, I.W., Farmer, A.E., Muller-Myhsok, B., McGuffin, P., Lewis, C.M. (2011). Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS One*, 6 (7), e20690.
- Schulsinger F, K.S., Rosenthal D, Wender PH, 1979. A family study of suicide. In: Schou M, Stromgren E, editors. Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorders. London: Academic Press, pp. 277–287.
- Sears, C., Wilson, J., Fitches, A. (2013). Investigating the role of BDNF and CCK system genes in suicidality in a familial bipolar cohort. *J Affect Disord*, 151 (2), 611-617.
- Sengupta, S., Mungulmare, K., Wadaskar, N., Pande, A. (2016). Inverted Takotsubo cardiomyopathy after attempted suicidal hanging--two cases. *Indian Heart J*, 68 Suppl 1, S52-56.
- Silva, A.R., Magalhaes, R., Arantes, C., Moreira, P.S., Rodrigues, M., Marques, P., Marques, J., Sousa, N., Pereira, V.H. (2019). Brain functional connectivity is altered in patients with Takotsubo Syndrome. *Sci Rep*, 9 (1), 4187.
- Snowdon, J., Choi, N.G. (2020). Undercounting of suicides: Where suicide data lie hidden. *Glob Public Health*, 3, 1-8.
- Sokolowski, M., Wasserman, J., Wasserman, D. (2016). Rare CNVs in Suicide Attempt include Schizophrenia-Associated Loci and Neurodevelopmental Genes: A Pilot Genome-Wide and Family-Based Study. *PLoS One*, 11 (12), e0168531.
- Sokolowski, M., Wasserman, J., Wasserman, D. (2018). Gene-level associations in suicide attempter families show overrepresentation of synaptic genes and genes differentially expressed in brain development. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 177 (8), 774-784.
- Sourial-Bassillious, N., Rydelius, P.A., Aperia, A., Aizman, O. (2009). Glutamate-mediated calcium signaling: a potential target for lithium action. *Neuroscience*, 161 (4), 1126-1134.
- Stein, M.B., Ware, E.B., Mitchell, C., Chen, C.Y., Borja, S., Cai, T., Dempsey, C.L., Fullerton, C.S., Gelernter, J., Heeringa, S.G., Jain, S., Kessler, R.C., Naifeh, J.A., Nock, M.K., Ripke, S., Sun, X., Beckham, J.C., Kimbrel, N.A., Ursano, R.J., Smoller, J.W. (2017). Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 174 (8), 786-797.
- Strawbridge, R.J., Ward, J., Ferguson, A., Graham, N., Shaw, R.J., Cullen, B., Pearsall, R., Lyall, L.M., Johnston, K.J.A., Niedzwiedz, C.L., Pell, J.P., Mackay, D., Martin, J.L., Lyall, D.M., Bailey, M.E.S., Smith, D.J. (2019). Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*.

- Stuart Gibbons, A., Scarr, E., McOmish, C.E., Hannan, A.J., Thomas, E.A., Dean, B. (2008). Regulator of G-protein signalling 4 expression is not altered in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 42 (8), 740-745.
- Sun, S.H., Hu, X., Zhang, J.Y., Qiu, H.M., Liu, X., Jia, C.X. (2016). The COMT rs4680 polymorphism and suicide attempt in rural Shandong, China. *Psychiatr Genet*, 26 (4), 166-171.
- Tang, T., Valenzuela, A., Petit, F., Chow, S., Leung, K., Gorin, F., Louie, A.Y., Dhenain, M. (2018). In Vivo MRI of Functionalized Iron Oxide Nanoparticles for Brain Inflammation. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 3476476.
- Tovilla-Zárate, C., Juárez-Rojop, I., Ramón-Frias, T., Villar-Soto, M., Pool-García, S., Medellín, B.C., Mendoza, A.D.G., Narvaez, L.L., Humberto, N. (2011). No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. *BMC Psychiatry*, 11 (1), 151.
- Vigo, D., Jones, L., Thornicroft, G., Atun, R. (2020). Burden of Mental, Neurological, Substance Use Disorders and Self-Harm in North America: A Comparative Epidemiology of Canada, Mexico, and the United States. *Can J Psychiatry*, 65 (2), 87-98.
- Vincze, I., Perroud, N., Buresi, C., Baud, P., Bellivier, F., Etain, B., Fournier, C., Karege, F., Matthey, M.L., Preisig, M., Leboyer, M., Malafosse, A. (2008). Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disord*, 10 (5), 580-587.
- Wang, J., Hodes, G.E., Zhang, H., Zhang, S., Zhao, W., Golden, S.A., Bi, W., Menard, C., Kana, V., Leboeuf, M., Xie, M., Bregman, D., Pfau, M.L., Flanigan, M.E., Esteban-Fernández, A., Yemul, S., Sharma, A., Ho, L., Dixon, R., Merad, M., Han, M.H., Russo, S.J., Pasinetti, G.M. (2018). Epigenetic modulation of inflammation and synaptic plasticity promotes resilience against stress in mice. *Nat Commun*, 9 (1), 017-02794.
- Wasserman, D., Sokolowski, M., Rozanov, V., Wasserman, J. (2008). The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress. *Genes Brain Behav*, 7 (1), 14-19.
- Wei, Y.X., Liu, B.P., Ma, Z.Y., Zhou, L., Jia, C.X. (2019). Family Functioning and Suicide Among the Elderly in Rural China: A Case-Control Psychological Autopsy Study. *J Nerv Ment Dis*.
- WHO, Suicide data. WHO.
- Willour, V.L., Chen, H., Toolan, J., Belmonte, P., Cutler, D.J., Goes, F.S., Zandi, P.P., Lee, R.S., MacKinnon, D.F., Mondimore, F.M., Schweizer, B., DePaulo, J.R., Jr., Gershon, E.S., McMahon, F.J., Potash, J.B. (2009). Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 14 (3), 261-268.
- Willour, V.L., Seifuddin, F., Mahon, P.B., Jancic, D., Pirooznia, M., Steele, J., Schweizer, B., Goes, F.S., Mondimore, F.M., Mackinnon, D.F., Perlis, R.H., Lee, P.H., Huang, J., Kelsoe, J.R., Shilling, P.D., Rietschel, M., Nothen, M., Cichon, S., Gurling, H., Purcell, S., Smoller, J.W., Craddock, N., DePaulo, J.R., Jr., Schulze, T.G., McMahon, F.J., Zandi, P.P., Potash, J.B. (2012). A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry*, 17 (4), 433-444.
- Wu, X., Morishita, W.K., Riley, A.M., Hale, W.D., Sudhof, T.C., Malenka, R.C. (2019). Neuroligin-1 Signaling Controls LTP and NMDA Receptors by Distinct Molecular Pathways. *Neuron*.
- Xu, C., Aragam, N., Li, X., Villa, E.C., Wang, L., Briones, D., Petty, L., Posada, Y., Arana, T.B., Cruz, G., Mao, C., Camarillo, C., Su, B.B., Escamilla, M.A., Wang, K. (2013). BCL9 and C9orf5 are associated with negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of two genome-wide association studies. *PLoS One*, 8 (1), e51674.
- Zai, C.C., Goncalves, V.F., Tiwari, A.K., Gagliano, S.A., Hosang, G., de Luca, V., Shaikh, S.A., King, N., Chen, Q., Xu, W., Strauss, J., Breen, G., Lewis, C.M., Farmer, A.E., McGuffin, P., Knight, J.,

Vincent, J.B., Kennedy, J.L. (2015). A genome-wide association study of suicide severity scores in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 65, 23-29.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

10. ANEXOS

Tabla A1.

Participación en congresos realizados en el periodo doctoral 6 de Febrero 2018-22 de Enero 2021.

Nombre del Congreso	Nombre del proyecto	Fecha	Modalidad
4to Encuentro Estudiantil del INMEGEN	Asociación de variantes en regiones codificantes del genoma en pacientes con intento de suicidio	18 y 19 de Diciembre 2018	Cartel
XLIV Congreso Nacional de Genética Humana "El impacto de la genética y la genómica en las enfermedades neurológicas y del neurodesarrollo"	Estudio de asociación a nivel de gen en pacientes psiquiátricos con intento de suicidio	11 al 16 de Noviembre 2019	Ponente
1er. Congreso Virtual de la Asociación Psiquiátrica Mexicana	Estudio protocolo de asociación de las características clínicas de los pacientes psiquiátricos hospitalizados bajo sospecha de covid-19	2 al 4 de Octubre de 2020	Cartel

Tabla A2.

Publicaciones realizadas de los resultados de la tesis doctoral

Título del Artículo	Autores	Revista	Año	FI
Gene-level genome-wide association analysis of suicide attempt, a preliminary study in a psychiatric Mexican population	González-Castro TB , Martínez-Magaña JJ, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Sarmiento E, Genis-Mendoza AD, Nicolini H	Molecular Genetics & Genomic Medicine	2019	1.995
Genome-wide association study of suicide attempt in a Mexican population: a study protocol	González-Castro TB , Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zárate CA, Martínez-Magaña JJ, Juárez-Rojop IE, Sarmiento E, Nicolini H.	BMJ Open	2019	2.496
Identification of gene ontology and pathways implicated in suicide behavior: Systematic review and enrichment analysis of GWAS studies	González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Juárez-Rojop IE, Nicolini H, López-Narváez ML, Martínez-Magaña JJ.	American Journal of Medical Genetics, Part B Neuropsychiatric Genetics	2019	3.387

Tabla A3.

Publicaciones realizadas durante el periodo doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.

Titulo del Artículo	Autores	Revista	Año	FI
Prevalence and correlations between suicide attempt, depression, substance use, and functionality among patients with limb amputations.	Arias Vázquez PI, Castillo Avila RG, Dominguez Zentella MDC, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Frésan A.	International Journal Rehabilitation Research	2018	1.357
Comparative Analysis of Gene Expression Profiles Involved in Calcium Signaling Pathways Using the NLVH Animal Model of Schizophrenia.	Genis-Mendoza A, Gallegos-Silva I, Tovilla-Zarate CA, López-Narvaez L, González-Castro TB , Hernández-Díaz Y, López-Casamichana M, Nicolini H, Morales-Mulia S.	Journal of Molecular Neuroscience	2018	2.678
PON2 and PPARG polymorphisms as biomarkers of risk for coronary heart disease.	González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Hernández-Díaz Y, López-Narváez ML, Rodríguez-Pérez C, González-Hernández YK, Ramos-Méndez MÁ.	Biomarkers in Medicine	2018	2.479
Risk Factors and Prevalence of Suicide Attempt in Patients with Type 2 Diabetes in the Mexican Population.	Gómez-Peralta TG, González-Castro TB , Fresan A, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Villar-Soto M, Hernández-Díaz Y, López-Narváez ML, Ble-Castillo JL, Pérez-	International Journal Environmental Research Public Health	2018	2.849

	Hernández N, Rodríguez-Pérez JM.			
Lack of Association of Coffee Consumption with the Prevalence of Self-Reported Type 2 Diabetes Mellitus in a Mexican Population: A Cross-Sectional Study.	Gil-Madrigal AK, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Aguilar-Velázquez DG, Gómez-Peralta TG, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Carmona-Díaz E, Fresan A, Ble-Castillo JL, Pérez-Mandujano A, Guzman-Priego C.	International Journal Environmental Research Public Health	2018	2.849
Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats.	Solis-Medina A, Martínez-Magaña JJ, Quintanar-Jurado V, Gallegos-Silva I, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Díaz-Zagoya JC, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB , López-Narváez ML, Genis-Mendoza AD, Nicolini H.	Metabolic Brain Disease	2018	2.726
The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis.	González-Castro TB , Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Ramírez-Bello J, Pérez-Hernández N, Genis-Mendoza AD, Fresan A, Guzmán-Priego CG.	Neuropsychiatric Disease and Treatment	2018	2.157
Association between reduced quality of life and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study in a Mexican population.	Juárez-Rojop IE, Fortuny-Falconi CM, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Villar-Soto M, Sanchez ER, Hernández-Díaz Y, López-Narvaez ML, Ble-Castillo JL, Pérez-Hernández N,	Neuropsychiatric Disease and Treatment	2018	2.157

	Rodríguez-Pérez JM.			
Validation of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in Mexican Psychiatric Patients.	Sánchez de la Cruz JP, Fresán A, González Morales DL, López-Narváez ML, Tovilla-Zarate CA, Pool-García S, Juárez-Rojop I, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB , Vera-Campos ML, Velázquez-Sánchez P.	The Spanish Journal of Psychology	2018	0.972
Polymorphism of the DRD2 Gene in a Mexican Population with Mental Deviations	Salas-Magaña M., Tovilla-Zárate CA, Genis A, González-Castro TB , Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML	Neurophysiology	2018	0.322
A haplotype of the phosphodiesterase 4D (PDE4D) gene is associated with myocardial infarction and with cardiometabolic parameters: the GEA study.	Rodríguez-Pérez JM, Posadas-Sánchez R, Blachman-Braun R, Vargas-Alarcón G, Posadas-Romero C, García-Flores E, López-Bautista F, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB , Borgonio-Cuadra VM, Pérez-Hernández N.	EXCLI J.	2018	2.837
Association between APOE polymorphisms and lipid profile in Mexican Amerindian population.	Martínez-Magaña JJ, Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zarate CA, González-Castro TB , Juárez-Rojop IE, Hernández-Díaz Y, Martínez-Hernandez AG, Garcia-Ortíz H, Orozco L, López-Narvaez ML, Nicolini H.	Molecular Genetics & Genomic Medicine	2019	1.995
Higher risk of depression in individuals with type 2 diabetes and obesity: Results of a meta-	González-Castro TB , Escobar-Chan YM, Fresan A, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Juárez-	Journal of Health Psychology	2019	2.503

analysis.	Rojop IE, Ble-Castillo JL, Genis-Mendoza AD, Arias-Vázquez PI.			
Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials.	Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Burad Fonz W, Magaña-Ricardez D, González-Castro TB , Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML.	Advances in Rheumatology	2019	0.854
Association between mitochondrial DNA and cognitive impairment in schizophrenia: study protocol for a Mexican population.	García-de la Cruz DD, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Martínez-Magaña JJ, Genis-Mendoza AD, Nicolini H, González-Castro TB , Guzmán-Priego CG, López-Martínez NA, Hernández-Cisneros JA, Caballero-Prado F.	Neuropsychiatric Disease and Treatment	2019	2.157
Decreased Quality of Life in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with Emotional Distress.	Gómez-Pimienta E, González-Castro TB , Fresan A, Juárez-Rojop IE, Martínez-López MC, Barjau-Madrigal HA, Ramírez-González IR, Martínez-Villaseñor E, Rodríguez-Sánchez E, Villar-Soto M, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD.	International Journal of Environmental Research Public Health	2019	2.849
Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects.	González-Castro TB , Hernández-Díaz Y, Pérez-Hernández N, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML, Blachman-Braun R, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G,	EXCLI J.	2019	2.837

	García-Flores E, Cazarín-Santos BG, Borgonio-Cuadra VM, Reyes-López PA, Rodríguez-Pérez JM.			
Masked Depression: Profile and Severity of Symptoms and Impulsivity in Patients with Generalized Anxiety Disorder	Fresán A., Robles-García R., González-Castro TB , Pool-García S, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML	International Journal of Mental Health and Addiction	2019	1.648
Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis.	González-Castro TB , Blachman-Braun R, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Pérez-Hernández N, Moscardi PRM, Alam A, Borgonio-Cuadra VM, Reyes-López PA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM.	Gene	2019	2.984
Genetic association analysis of 5-HTR2A gene variants in eating disorders in a Mexican population.	Genis-Mendoza AD, Ruiz-Ramos D, López-Narvaez ML, Tovilla-Zárate CA, Rosa García A, Cortes Meda G, Martinez-Magaña JJ, González-Castro TB , Juárez-Rojop IE, Nicolini H.	Brain and Behavior	2019	2.091
Prevalence for and Factors Associated With Depression and Anxiety Symptoms in Mexican Patients With Rheumatoid Arthritis.	Juárez-Rojop IE, Nolasco-Rosales GA, Pérez-Mandujano A, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, López-Narváez ML, Hernández-Nuñez É, Villar-Soto M, Fresan	Journal of Clinical Rheumatology	2019	2.360

A.				
Abdominal Surgical Site Infection Incidence and Risk Factors in a Mexican Population.	Guzmán-García C, Flores-Barrientos OI, Juárez-Rojop IE, Robledo-Pascual JC, Baños-González MA, Tovilla-Záratee CA, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB.	Advances in Skin & Wound Care	2019	1.355
Differential effects on neurodevelopment of FTO variants in obesity and bipolar disorder suggested by in silico prediction of functional impact: An analysis in Mexican population.	Saucedo-Uribe E, Genis-Mendoza AD, Díaz-Anzaldúa A, Martínez-Magaña JJ, Tovilla-Zarate CA, Juárez-Rojop I, Lanzagorta N, Escamilla M, González-Castro TB, López Narvaez ML, Hernández-Díaz Y, Nicolini H.	Brain Behavior	2019	2.091
Association between polymorphisms of NOS1, NOS2 and NOS3 genes and suicide behavior: a systematic review and meta-analysis.	González-Castro TB, Genis-Mendoza AD, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Martínez-Magaña JJ.	Metabolic Brain Disease	2019	2.726
Association between BDNF Val66Met polymorphism and generalized anxiety disorder and clinical characteristics in a Mexican population: A case-control study.	González-Castro TB, Pool-García S, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML, Frésan A, Genis-Mendoza AD, Pérez-Hernández N, Nicolini H.	Medicine (Baltimore).	2019	1.552
Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study.	Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narvaez ML, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Genis-Mendoza AD.	Psychiatry Research	2019	2.118

Genetic Polymorphisms of CCDC26 rs891835, rs6470745, and rs55705857 in Glioma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis.	González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Pérez-Hernández N, Martínez-Magaña JJ, Rodríguez-Pérez JM.	Biochemical Genetics	2019	2.027
Short term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: A Meta-analysis.	Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Bermudez-Ocaña DY, Barjau-Madrígal HA, Legorreta-Ramírez G.	PM & R	2019	1.821
Prevalence and associated factors to depression and anxiety in women with premature babies hospitalized in a neonatal intensive-care unit in a Mexican population.	González-Hernández A, González-Hernández D, Fortuny-Falconi CM, Tovilla-Zárate CA, Fresan A, Nolasco-Rosales GA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Gonzalez-Castro TB, Escobar Chan YM.	Journal of Pediatric Nursing	2019	1.495
Genetic association analysis of Osteopontin and Matrix Gla Protein genes polymorphisms with primary knee osteoarthritis in Mexican population.	Borgonio-Cuadra VM, González-Huerta NC, Rojas-Toledo EX, Morales-Hernández E, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, López-Narváez ML, Miranda-Duarte A.	Clinical Rheumatology	2019	2.394
Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes.	Tovilla-Zárate CA, Pérez-Mandujano A, Ramírez-González IR, Fresan A, Suarez-Mendez S, Martínez-Villaseñor E, Rodríguez-Sánchez	Annals of Translational Medicine	2019	3.297

	E, Villar-Soto M, López-Narváez ML, González-Castro TB , Ble-Castillo JL, Juárez-Rojop IE.			
Exploratory analysis of polygenic risk scores for psychiatric disorders: applied to dual diagnosis.	Martínez-Magaña JJ, Gonzalez-Castro TB , Genís-Mendoza AD, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Saucedo-Urbe E, Rodríguez-Mayoral O, Lanzagorta N, Escamilla M, Macías-Kauffer L, Nicolini H.	Revista de Investigación Clínica	2019	1.192
Analysis of polymorphism rs1051730 of CHRNA3 in patients with dual pathology in a Mexican population.	Genís-Mendoza A, Rodríguez-Sibrian L, Martínez-Magana J, Tovilla-Zarate C, Juarez-Rojo I, Gonzalez-Castro T , Lopez-Narvaez M, Lanzagorta N, Escamilla M, Nicolini H	Revista de Neurología	2019	0.562
Association between FokI polymorphism of Vitamin D Receptor gene and lumbar spine disc degeneration: A systematic review and meta-analysis.	Castillo-Avila RG, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Rodríguez-Pérez JM, Suárez-Méndez S	American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation	2020	1.838
From planning to action in smoking cessation: Demographic and psychological symptom dimensions related to readiness to quit smoking.	Tovilla-Zárate CA, Robles-García R, Juárez-Rojop IE , González-Castro TB , López-Narváez ML, Genís-Mendoza AD, Sánchez-Mejía L, Fresán A	International Journal of Mental Health and Addiction	2020	1.648
Differences in attitude toward prevention of suicide between nursing and medicine students: A study in Mexican population.	López-Narváez ML, Escobar-Chan YM, Sánchez de la Cruz JP, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Fresan A, González-	Archives Psychiatric Nursing	2020	1.266

	Castro TB, Montanee-Sandoval AC, Suarez-Méndez S			
The rs46522 Polymorphism of the Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2Z (UBE2Z) Gene is Associated with Abnormal Metabolic Parameters in Patients with Myocardial Infarction: The Genetics of Atherosclerosis Disease Mexican Study.	Rodríguez-Pérez JM, Posadas-Sánchez R, Vargas-Alarcón G, Blachman-Braun R, García-Flores E, Cazarín-Santos BG, Castillo-Avila RG, Borgonio-Cuadra VM, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, López-Bautista F, Pérez-Hernández N	DNA Cell Biology	2020	3.314
Diverse roles of mtDNA in schizophrenia: Implications in its pathophysiology and as biomarker for cognitive impairment.	Suárez-Méndez S, García-de la Cruz DD, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Ramón-Torres RA, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE	Progress in Biophysics Molecular Biology	2020	2.175
Efficacy of electrotherapy in Bell's palsy treatment: A systematic review.	Burelo-Peregrino EG, Salas-Magaña M, Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocaña DY, López-Narváez ML, Guzmán-Priego CG, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE.	Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation	2020	0.821
Evaluation of leptin levels in serum as a biomarker for suicide behavior: systematic review and meta-analysis.	González-Castro TB, Almeida de la O PLA, Tovilla-Zárate CA, López-Narváez ML, Genis Mendoza AD, Juárez-Rojop IE, Pérez-Hernández N, Rodriguez-Perez JM.	International Journal of Neuroscience	2020	2.107
Association between physical capacity of individuals with HIV/AIDS and markers of disease progression.	Jimenez-Morales J, Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Gutiérrez-Hernández G, Dávila-Tejeida AB, Ortega-Corzo Y,	Annals of Physical and Rehabilitation Medicine	2020	3.657

	Hernández-Gil KDC, González-Castro TB , López-Narváez ML, Juárez Rojop IE.			
High polygenic burden is associated with blood DNA methylation changes in individuals with suicidal behavior.	Cabrera-Mendoza B, Martínez-Magaña JJ, Genis-Mendoza AD, Sarmiento E, Ruíz-Ramos D, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB , Juárez-Rojop IE, García-de la Cruz DD, López-Armenta M, Real F, García-Dolores F, Flores G, Vázquez-Roque RA, Lanzagorta N, Escamilla M, Saucedo-Uribe E, Rodríguez-Mayoral O, Jiménez-Genchi J, Castañeda-González C, Roche-Bergua A, Nicolini H	Journal Psychiatric Research	2020	3.745
Evaluation of the quality of life in individuals with amputations in relation to the etiology of their amputation. A case-control study.	Castillo-Avila R, Arias-Vázquez P, González-Castro T , Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, López-Narváez M, Fresán A.	Physiotherapy Theory Practice	2020	1.624
Quality of life of Latin-American individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review.	de la Cruz JPS, Morales DLG, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, López-Narváez L, Hernández-Díaz Y, Ble-Castillo JL, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Perez JM	Primary Care Diabetes	2020	2.052
The role of peripheral cortisol levels in suicide behavior: A systematic	Hernández-Díaz Y, González-Castro TB , Tovilla-Zárate CA,	Psychiatry Research	2020	2.118

review and meta-analysis of 30 studies.	Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Genis-Mendoza AD, Nicolini H.			
Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p.Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: Preliminary results.	Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, Ruiz-Ramos D, Gonzalez-Covarrubias V, Tovilla-Zarate CA, Narvaez MLL, Castro TBG , Juárez-Rojop IE, Nicolini H	Psychiatry Research	2020	2.118

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.