

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Asociación de los polimorfismos del gen *FKBP5* y el intento de suicidio en población mexicana: un estudio caso-control”

Tesis para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias Biomédicas

Presenta:

M. en C. Yazmín Hernández Díaz

Directores:

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Villahermosa, Tabasco.

Marzo, 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



Of. No. 0388/DACS/JAEP

22 de marzo de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Yazmín Hernández Díaz
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 Zárata, Dra. Leova Pacheco Gil, Dr. Jorge Luis Ble Castillo, Dra. Cristell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. Viridiana Olvera Hernández Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles y la Dra. Isela Esther Juárez Rojop, impresión de la tesis titulada: "Asociación de los polimorfismos del gen FKBP5 y el intento de suicidio en población mexicana: un estudio caso-control", para sustento de su trabajo recepcional del Doctorado en Ciencias Biomédicas, donde funge como Directoras de Tesis la Dra. Isela Esther Juárez Rojop y la Dra. Alma Delia Genis Mendoza.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

- C.c.p.- Dra. Alma Delia Genis Mendoza.- Directora de tesis
- C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Directora de tesis
- C.c.p.- Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárata.- 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. Viridiana Olvera Hernández.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Sinodal

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

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD PARA LA EDUCACIÓN SUPERIOR

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco
Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las **12:00** horas del día **19** 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:

"Asociación de los polimorfismos del gen FKBP5 y el intento de suicidio en población mexicana: un estudio caso-control"

Presentada por el alumno (a):

Hernández Díaz Yazmín
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	8	1	E	6	2	0	0	4
---	---	---	---	---	---	---	---	---

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. Isela Esther Juárez Rojop
Dra. Alma Delia Genis Mendoza
Directores de Tesis

Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Dra. Leova Pacheco Gil

Dr. Jorge Luis de Castillo

Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dr. Viridiana Olvera Hernández

Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles

Dra. Isela Esther Juárez Rojop



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud


Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 19 del mes de marzo del año 2021, el que suscribe, **Yazmín Hernández Díaz**, alumna del programa del **Doctorado en Ciencias Biomédicas**, con número de matrícula 181E62004 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **"Asociación de los polimorfismos del gen *FKBP5* y el intento de suicidio en población mexicana: un estudio caso-control"**, bajo la Dirección de la Dra. Isela Esther Juárez Rojop y la Dra. Alma Delia Genis Mendoza, 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: yazmin.hdez.diaz@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Yazmín Hernández Díaz

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO
Sello

Reconocimiento al Laboratorio Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica por las facilidades otorgadas para la realización del presente trabajo.

Dedicatorias

A Bruno

Espero que algún día tú también seas capaz de realizar una y, si no la realizas, que seas feliz que es lo más importante.

A mis padres

Por el ejemplo y valores que me han inculcado.

A Jorge

Has sido siempre un compañero infatigable. Ojalá estés a mi lado en cada nuevo proyecto.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a Dios por ser la luz incondicional que ha guiado mi camino.

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, sin embargo merecen reconocimiento especial la Dra. Isela Esther Juárez Rojop, Dra. Alma Delia Genis Mendoza y el Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate que con su paciencia y asesoría me ayudaron a culminar mi doctorado y me dieron el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible.

Agradezco al Dr. Jaime Martínez Magaña por el apoyo en la parte experimental del trabajo y a la Dra. Thelma Beatriz González Castro por invitarme a este interesante mundo de las Ciencias Biomédicas y por todo el apoyo que me ha otorgado.

De igual forma, agradezco a los todos los sinodales que con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional.

A todos mis compañeros que me ayudaron de una manera desinteresada.

Finalmente, a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, por haberme brindado tantas oportunidades y enriquecerme en conocimiento.

Índice general

	Páginas
Índice de tablas	VI
Páginas.....	VI
Índice de figuras.....	VII
Abreviaturas.....	VIII
Glosario.....	IX
Resumen.....	XI
Abstract.....	XII
1. Introducción	1
1.1. Definición del comportamiento suicida	1
1.2. Epidemiología del suicidio.....	1
1.3. Factores de riesgo asociados a la conducta suicida.....	2
1.4. Regulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) y del receptor de glucocorticoides.....	5
1.5. El gen FKBP5: Estructura y regulación	6
1.6. Polimorfismos genéticos en FKBP5 y trastornos psiquiátricos	8
2. Justificación	12
3. Hipótesis	13
4. Objetivo.....	14
4.1. Objetivo general.....	14
4.2. Objetivos específicos	14
5. Materiales y Métodos	15
5.1. Selección de los grupos de casos y controles	15
5.2. Genotipificación.....	16
5.3. Análisis in silico.....	17
5.3.1. Predicción del efecto funcional de los SNP´s en la proteína FKBP51.....	19
5.3.2. Predicción de SNP´s asociados a enfermedades.....	20
5.3.3. Estabilidad de la proteína FKBP51.....	20
5.3.4. Conservación de la secuencia.....	21
5.3.5. Predicción de sitios de modificaciones post-traduccionales en la proteína FKBP51.....	21
6. Resultados	23
6.1. Características de los grupos de estudio.....	23

6.2.	Frecuencias alélicas y distribución de genotipos	23
6.3.	Asociación entre polimorfismos de FKBP5 y el riesgo de intento de suicidio	24
6.4.	Análisis de haplotipos y susceptibilidad al intento de suicidio	24
6.5.	Análisis in silico	31
6.5.1.	Análisis del efecto funcional de los SNP's	31
6.5.2.	Predicción de SNP's asociados a enfermedades.....	31
6.5.3.	Efecto sobre la estabilidad de la proteína.....	33
6.5.4.	Perfil de conservación de los residuos de aminoácidos.....	33
6.5.5.	Predicción de sitios de modificación post-traducciona.....	34
7.	Discusión	35
7.1.	Estudio de asociación genética	35
7.1.1.	El polimorfismo rs1360780 como factor de riesgo en el intento de suicidio .	35
7.1.2.	El polimorfismo rs3800373 como factor de protección para el intento de suicidio.....	38
7.1.3.	El haplotipo A-C-T-A-C como factor protector para el intento de suicidio	40
7.2.	Análisis in silico	42
7.3.	Limitaciones del estudio	43
7.3.1.	Estudio de asociación genética	43
7.3.2.	Análisis in silico.....	44
8.	Conclusiones	45
9.	Perspectivas	46
10.	Referencias	48
11.	Anexos	59

Índice de tablas

	Páginas
Tabla 1. Descripción de los polimorfismos del gen <i>FKBP5</i>	17
Tabla 2. Distribución de genotipos y alelos para cada SNP del gen <i>FKBP5</i>	26
Tabla 3. Asociaciones entre los SNP's y el riesgo de intento de suicidio bajo diversos modelos genéticos.....	28
Tabla 4. Análisis de haplotipos y asociación con el riesgo de intento de suicidio.....	30
Tabla 5. Resultados del análisis <i>in silico</i> en FKBP51	32

Índice de figuras

	Páginas
Figura 1. Activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal frente a una situación estresante.....	5
Figura 2. Regulación de la expresión de FKBP5 por GR después del estrés.....	7
Figura 3. Meta-análisis del polimorfismo rs1360780 y el comportamiento suicida..	11
Figura 4. Metodología llevada a cabo en el estudio de asociación genética	16
Figura 5. Metodología del análisis in silico de los SNP's de sentido erróneo.....	18
Figura 6. Mapa de desequilibrio de ligamiento.....	25
Figura 7. Perfil de conservación filogenética de FKBP5.....	34
Figura 8. Modelo que ejemplifica el papel que juega el polimorfismo rs1360780 como factor de riesgo en el intento de suicidio	38
Figura 9. Modelo que ejemplifica el papel que juega el polimorfismo rs3800373 como factor de protección para el intento de suicidio	41

Abreviaturas

ACTH:	Adrenocorticotropic Hormone
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
AR:	Androgen Receptor
ARE:	Androgen Response Element
ARN:	Ácido Ribonucleico
CRH:	Corticotropin Releasing Hormone
ER:	Estrogen Receptor
FKBP5:	FK506 Binding Protein 5
GR:	Glucocorticoid
GRE:	Glucocorticoid Response Element
HPA:	Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal
HWE:	Hardy-Weinberg Equilibrium
IC:	Intervalo de Confianza
KB:	Kilobase
LD:	Linkage Disequilibrium
MBS:	miRNA-Bound-Site
miARN:	Micro ARN
OR:	Odds Ratio
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
UTR:	Untraslated Region

Glosario

Alelo: Cada una de las formas alternativas que puede tener un gen que se diferencian en su secuencia

Cortisol: Hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Se libera como respuesta al estrés.

Desequilibrio de ligamiento: Propiedad de algunos genes o variantes genéticas de no segregar de forma independiente.

Endofenotipo: Alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que están determinadas por factores genéticos y ambientales y que en conjunto muestran los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad.

Genotipo: Conjunto de la información genética que contiene una célula o individuo.

Haplotipo: Conjunto de variaciones del ADN, o polimorfismos, que tienden a ser heredados juntos.

Hipercortisolemia: Elevación de los niveles de cortisol en la sangre.

Modelo codominante: Cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo. Se comparan heterocigotos (He) y homocigotos variantes (Va) por separado respecto a los homocigotos normales.

Modelo dominante: Supone que una única copia del alelo de riesgo es suficiente para modificar el riesgo y que ser portador de 2 copias lo modifica en igual magnitud; es decir, heterocigotos y homocigotos tienen el mismo riesgo.

Modelo recesivo: Supone que son necesarias 2 copias del alelo de riesgo para modificar el riesgo; por tanto, heterocigotos y homocigotos del alelo más frecuente tienen el mismo riesgo.

Modelo sobredominante: Modelo en el que se comparan los dos genotipos homocigotos contra el heterocigoto.

Polimorfismo: Variantes del genoma que aparecen por mutación en algunos individuos, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones.

Resumen

El presente trabajo tiene como objetivos (1) analizar cinco polimorfismos (rs4713916, rs4713902, rs1360780, rs9296158 y rs3800373) del gen *FKBP5* en un estudio de tipo casos-control e (2) identificar SNP's de sentido erróneo que afectan la función, estabilidad y estructura de la proteína FKBP51 mediante un análisis in silico. Para el estudio de asociación genética se incluyeron 423 individuos mexicanos, de los cuales, 146 fueron individuos con intento de suicidio y 277 controles sanos. Las frecuencias de genotipos y alelos se compararon entre los dos grupos de estudios, posteriormente, se analizó la asociación entre los polimorfismos del gen *FKBP5* y el intento de suicidio. Las herramientas in silico incluyeron: la predicción del impacto funcional, la predicción de SNP's asociados a enfermedades, los efectos sobre la estabilidad de la proteína, la conservación filogenética de aminoácidos y los sitios de modificación post-traduccional. Reportamos una asociación significativa del alelo menor T de rs1360780 (OR = 1.80, IC del 95% = 1.35-2.41, P = 0.0005) como factor de riesgo para el intento de suicidio. Por el contrario, el alelo menor C de rs3800373 (OR = 0.61, IC del 95% = 0.46-0.83; P = 0.0013) y el haplotipo ACTAC (OR = 0.06; IC del 95% = 0.01-0.36; P = 0.002) se asociaron significativamente como factores de protección. En el análisis in silico, nuestros resultados mostraron que los SNP's: rs770984538, rs769581083, rs145385432, rs773340089, rs768388340, rs201791897 correspondientes a Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp y Leu81Ile tienen efectos perjudiciales sobre la función de la proteína FKBP51. Este estudio sugiere que SNP's en el gen *FKBP5* pueden contribuir a la patogénesis del intento de suicidio y predecir SNP's con efectos estructurales y funcionales para el gen FKBP51.

Abstract

The objectives of the study were (1) analyze five polymorphisms (rs4713916, rs4713902, rs1360780, rs9296158 and rs3800373) of the *FKBP5* gene in a case-control study and (2) missense SNP's that affect the function, stability and structure of the FKBP51 protein were identified by analysis in silico. For the genetic association study, 423 Mexican individuals were included, of which 146 were individuals with a suicide attempt and 277 healthy controls. The frequencies of genotypes and alleles were compared between the two groups of studies, subsequently, the association between the polymorphisms of the FKBP5 gene and the suicide attempt was analyzed. The insilico tools included: the prediction of functional impact, the prediction of disease-associated SNP's, the effects on protein stability, the phylogenetic conservation of amino acids, and the post-translational modification sites. We report a significant association of the minor T allele of rs1360780 (OR = 1.80, 95% CI = 1.35-2.41, P = 0.0005) as a risk factor for suicide attempt. In contrast, the minor allele C of rs3800373 (OR = 0.61, 95% CI = 0.46-0.83; P = 0.0013) and the ACTAC haplotype (OR = 0.06; 95% CI = 0.01-0.36; P = 0.002) were significantly associated as protective factors. In silico analysis, our results showed that the SNP's: rs770984538, rs769581083, rs145385432, rs773340089, rs768388340, rs201791897 corresponding to Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp, and Leu81B51 have , have significant deleterious effects on the FKBP51 protein. This study suggests that SNP's in the *FKBP5* gene may contribute to the pathogenesis of suicide attempt and predicts SNP's with structural and functional effects for FKBP51.

1. Introducción

1.1. Definición del comportamiento suicida

El comportamiento suicida es cualquier acción que pudiera llevar a una persona a morir y se encuentra conformado por la ideación suicida, los intentos de suicidio y el suicidio consumado (Fazel y Runeson, 2020; Turecki y Brent, 2016). El suicidio se define como el acto de terminar intencionalmente con la vida. Mientras que los pensamientos y comportamientos suicidas no fatales se clasifican específicamente en tres categorías: ideación suicida, que se refiere a pensamientos de participar en un comportamiento destinado a terminar con la vida; planeación de morir por suicidio, que se refiere a la formulación de un método específico a través del cual se pretende morir; e intento de suicidio, que se refiere a la participación en un comportamiento potencialmente autolesivo en el que hay alguna intención de morir (Burke y cols., 2016; Fazel y Runeson, 2020; Nock y cols., 2008b).

La literatura sugiere un espectro de severidad para el suicidio que muestra la "progresión" de formas menos a más severas de muertes por suicidio y una superposición entre el intento y el suicidio (Barzilay y Apter, 2014; Sudol y Mann, 2017).

1.2. Epidemiología del suicidio

En el mundo se estima que ocurre un suicidio cada 40 segundos, con una mortalidad global de suicidio de 14.5 muertes por cada 100.000 habitantes al año (Bachmann, 2018). Para el año 2016, ocurrieron 804.000 suicidios en todo el mundo, con una tasa estandarizada por edad de 10.5 por 100.000 habitantes (15.0 para los hombres

y 8.0 para las mujeres) (Bachmann, 2018). El género es un factor clave en el comportamiento suicida, con tasas más altas de ideación suicida e intento de suicidio entre las mujeres, mientras que, los hombres presentan altas tasas de muertes por suicidio (Borges y cols., 2010; Nock y cols., 2008a).

América Latina, presenta una tendencia creciente en su tasa de suicidios en la última década, por ejemplo, en México, el número de muertes por suicidio ha aumentado en los últimos años, convirtiéndose en un grave problema de salud pública (Fernandez-Nino y cols., 2016). Los datos del informe de la Organización Mundial de la Salud, basados en registros nacionales, muestra que en México el número de intentos de suicidios entre los años 2000 y 2012 aumentó en un 10.6% y la mortalidad por suicidio aumentó un 17.1% (Organization, 2014). En el país se puede observar una tendencia ascendente en el número de suicidios para el periodo 2010-2013, sin embargo, de 2014 a 2017, el número de suicidios permanece constante (INEGI, 2019).

Cabe resaltar que el suicidio es una de las cinco principales causas de muerte en personas de 34 años de edad y la segunda causa en personas jóvenes entre 15 y 29 años (Hernandez-Alvarado y cols., 2016). A nivel nacional la gran mayoría de los suicidios ocurren en viviendas particulares (76.3%) y el método más empleado es el ahorcamiento, ocho de cada 10 suicidios (80.3%) se dan de esta manera (INEGI, 2019).

1.3. Factores de riesgo asociados a la conducta suicida

El suicidio es comprendido como un trastorno multifactorial, el cual resulta de una compleja interacción de factores (1) sociales, (2) psicológicos, (3) psiquiátricos, (4)

biológicos y (5) genéticos (Soreff y cols., 2020). Entre los factores sociales y psicológicos que influyen en el riesgo del suicidio se pueden encontrar: el vivir solo, extrema desesperanza, dificultades financieras o legales, trastornos del sueño e insomnio, enfermedades físicas con depresión concurrente, enfermedades cardiovasculares, enfermedades degenerativas y la presencia de enfermedades crónicas (Kölves y cols., 2015; Kye y Park, 2017; Liu y Miller, 2014).

La literatura sugiere que algunos trastornos mentales (factores psiquiátricos) confieren un mayor riesgo de suicidio. En los países desarrollados, los trastornos que aumentan el riesgo de un intento de suicidio son el trastorno bipolar, el trastorno de estrés postraumático y la depresión mayor; mientras que en los países en desarrollo, los trastornos más predecibles son el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de conducta y el abuso o dependencia a las drogas (Nock y cols., 2009; Turecki y Brent, 2016).

Por otra parte, factores biológicos, como aquellos derivados por estudios de imagen, reportan anomalías tanto estructurales como funcionales en el cerebro de los individuos con intento de suicidio (Pan y cols., 2013). Y hallazgos bioquímicos sugieren marcadores biológicos como los lípidos, que participan en la psicopatología del suicidio (Sublette, 2020). Un estudio con intento de suicidio encontró una disminución en los niveles séricos de triglicéridos en relación con los sujetos que no intentaron (da Graca Cantarelli y cols., 2015).

El papel funcional de un receptor radica en su capacidad para activar el sistema de transducción de señales provocando una respuesta funcional y conductual. De hecho, estudios indican vías de transducción en el cerebro post mortem de víctimas

de suicidio, estos incluyen estudios sobre la adenilil ciclasa (AC), MAP cinasa y proteína cinasa (PKA). La PKA, un componente clave de los sistemas de señalización de AC, es activada por adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la PKA activada, fosforila varias proteínas intracelulares y activa la transcripción de genes. Para examinar si las anomalías de la PKA están involucradas en la fisiopatología del suicidio en adolescente; la unión del AMPc a la PKA y la actividad de esta en muestras cerebrales post mortem de víctimas de suicidio fue analizada, indicando que la actividad de la PKA se redujo significativamente en la corteza prefrontal pero no en el hipocampo de los adolescentes muertos por suicidio (Dwivedi y Pandey, 2011).

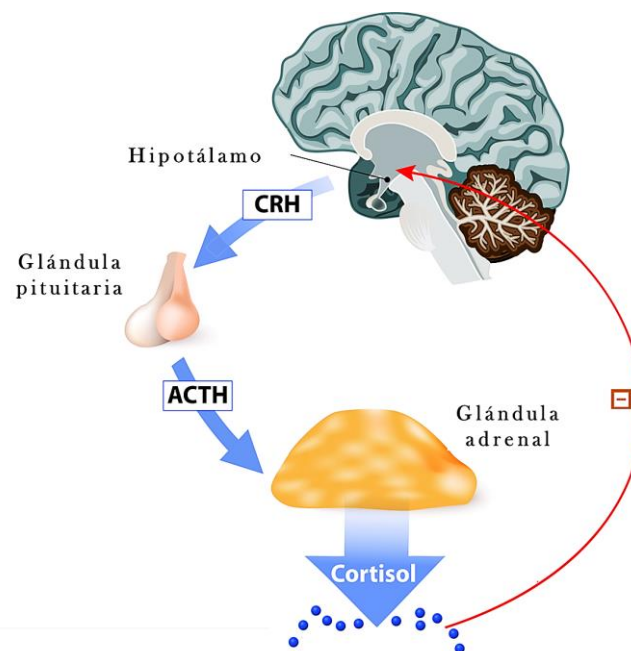
Adicionalmente, existe una consistente evidencia que sugiere que los factores genéticos participan en la predisposición del comportamiento suicida. Los estudios de asociación genética representan una estrategia para la identificación de genes asociados a enfermedades. Dichos estudios en poblaciones con comportamiento suicida han mostrado que genes como: catecol-o-metiltransferasa (*COMT*) (Pivac y cols., 2011), factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), el receptor de dopamina D2 (*DRD2*) (Suda y cols., 2009) y genes implicados en la regulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (*HPA*) (De Luca y cols., 2010; Wasserman y cols., 2010) pueden contribuir a que una persona manifieste un comportamiento suicida.

1.4. Regulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) y del receptor de glucocorticoides

Frente a una situación de estrés, la cual se define como un estímulo percibido y amenazante para la homeostasis; el organismo reacciona activando el eje HPA (figura 1). El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y esta estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria en la sangre. ACTH activa la síntesis y secreción de glucocorticoides (cortisol) desde las glándula adrenal lo que lleva a niveles más altos de cortisol en la sangre y los tejidos (DeMorrow, 2018; Miller, 2018; Ramamoorthy y Cidlowski, 2016).

Figura 1

Activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal frente a una situación estresante



Nota. Adaptado de “Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease” (p.17), por S. Ramamoorthy, 2016, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42 (1).

La hormona del estrés, el cortisol, se dirige a dos receptores principales: el receptor de mineralocorticoides (MR) y glucocorticoides (GR). Como mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol se une al GR hipotalámico y pituitario e inhibe la síntesis de las hormonas ACTH y CRH, restaurando los niveles basales de cortisol (Keller-Wood, 2015; Miller, 2018).

A nivel molecular, el cortisol se une a un heterocomplejo donde interactúa con el GR y chaperonas moleculares (Hsp90, Hsp70, Hsp40, p23, etc.) que regulan su funcionalidad. En este mecanismo, la co-chaperona FKBP51 (FK506-Binding Protein of 51-kDa) está presente en el heterocomplejo del receptor vacío, sin embargo, al unirse el cortisol, FKBP51 se disocia del complejo y se reemplaza por la inmunofilina FKBP52 (Hähle y cols., 2019) (figura 2). La presencia de FKBP52 recluta a su vez a la proteína motora dineína, la cual es responsable de transportar el heterocomplejo hacia el núcleo en donde activará la expresión del gen *FKBP5* (Castro-Vale y Carvalho, 2020).

1.5. El gen *FKBP5*: Estructura y regulación

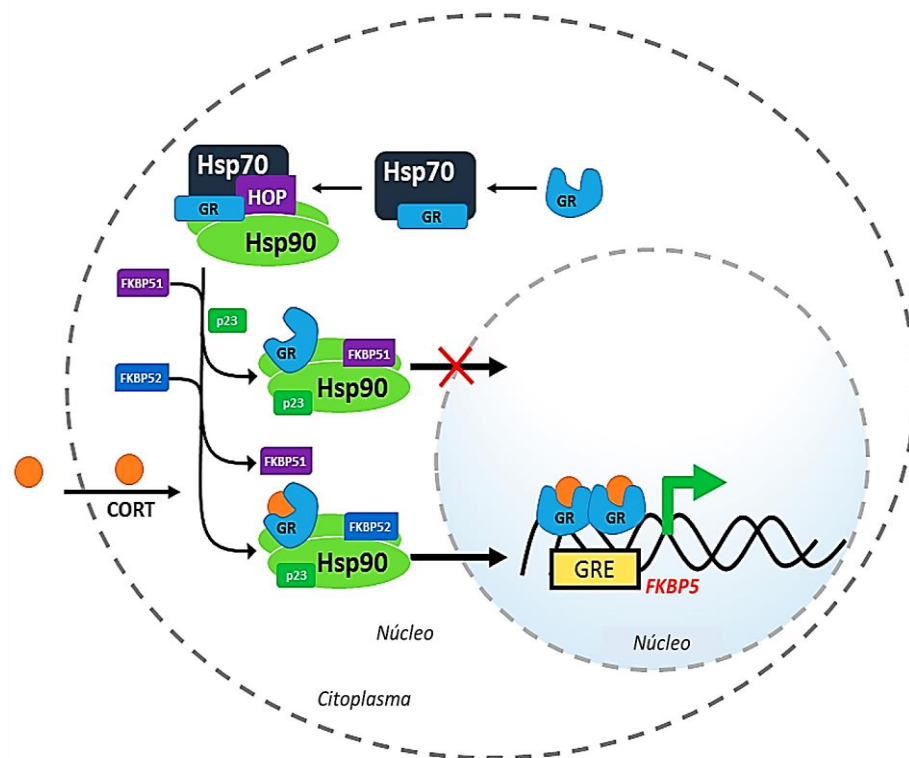
El gen *FKBP5* se localiza en el cromosoma 6p21.31 y consta de 13 exones y 12 intrones que abarcan más de 150 kb de ADN genómico (Pelleymounter y cols., 2011). Se ha sugerido que *FKBP4* (el gen que codifica FKBP52) y *FKBP5* evolucionaron del mismo gen a través de la duplicación (Galat, 2004). Sin embargo, la transcripción dependiente de glucocorticoides se ha descrito solo para *FKBP5*. El gen *FKBP5* es un objetivo para varios factores de transcripción, entre los cuales el GR es el más discutido en el contexto del estrés. Diversos estudios señalan regiones o elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) localizados varios

kilobases río arriba y río abajo del sitio de inicio de la transcripción, dichas regiones regulan los niveles de expresión de este gen en respuesta a cortisol (Arnone, 2020).

Los sitios de unión para varios factores de transcripción no se encuentran en la región promotora, de hecho, varios sitios de unión relevantes se encuentran dentro de las regiones intrónicas y distales (Pelleymounter y cols., 2011). Estas regiones parecen tener una respuesta a los glucocorticoides aún más fuerte en comparación con la región promotora (Hubler y Scammell, 2004; U y cols., 2004).

Figura 2

Regulación de la expresión de FKBP5 por GR después del estrés



Nota. El cortisol se une a GR activando el heterocomplejo que se moverá al núcleo para inducir la expresión de *FKBP5*. Adaptado de “Hsp90 Heterocomplexes Regulate Steroid Hormone Receptors: From Stress Response to Psychiatric Disease” (p. 2), por J. Baker, 2019, *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (79).

El gen *FKBP5* muestra altos niveles de expresión en el hipocampo, pero niveles más bajos en el hipotálamo (<http://human.brain-map.org/>) y después de la estimulación con dexametasona o exposición al estrés, la expresión de *FKBP5* aumenta dramáticamente en varias regiones del cerebro tales como la amígdala y núcleo paraventricular (Qiu y cols., 2016). La expresión de *FKBP5* también puede estar influenciada por otros factores, por ejemplo, el ciclo menstrual. Los niveles de ARNm de *FKBP5* en las células de sangre periférica cambian a lo largo del ciclo menstrual, observándose niveles más bajos durante la fase folicular del ciclo (Kinouchi y cols., 2008).

La proteína FKBP51 es una proteína multimérica que pertenece a una familia de peptidil-prolil cis/trans-isomerasas (PPIasas). Estas enzimas son proteínas que participan durante el proceso de doblamiento, biogénesis, ensamble y transporte intracelular de otras proteínas. Además, catalizan la isomerización cis/trans de las prolinas, lo cual confiere actividad biológica a la conformación nativa de algunas proteínas. FKBP51 presenta dos dominios N-terminales (FK1 y FK2) y un dominio C-terminal de repeticiones de tetratricopeptido (TPR) que le otorga la capacidad de interactuar con Hsp90. El dominio FK1 es el único dominio bioquímicamente activo para acelerar la isomerización de los enlaces peptidil-prolil (Hähle y cols., 2019).

1.6. Polimorfismos genéticos en *FKBP5* y trastornos psiquiátricos

Se denomina polimorfismo genético o polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) a los cambios de una base o nucleótido en la secuencia del ADN dentro de los individuos de una población. Esto puede generar que la secuencia afectada genere

o no cambios importantes en la estructura de la proteína o en mecanismo de regulación, lo cual puede influenciar en la manifestación de diferentes fenotipos.

De acuerdo con su importancia funcional y su amplia localización, los SNP's se clasifican en: regulatorios (rSNP), estructurales (srSNP) y codificantes (cSNP). Los rSNP se encuentran en los promotores de los genes y afectan a los niveles de expresión génica, mientras que los srSNP se encuentran en las regiones no traducidas (5'UTR y 3'UTR) y regiones intrónicas, llegando a afectar el splicing, la traducción, la poliadenilación de los ARNm así como la unión de factores reguladores (miRNAs). Finalmente, los cSNP se encuentran en los exones y se subdividen en sinónimos (si el cambio de nucleótido no cambia aminoácido) y no sinónimos (si el cambio de nucleótido genera un nuevo codón); estos últimos a su vez se clasifican en sin sentido (se genera un codón de paro) y sentido erróneo (se genera un codón nuevo para otro aminoácido) (Ramírez-Bello y cols., 2013). Debido al papel que juega *FKBP5* como regulador del GR, SNP's en este gen pueden afectar la actividad del eje HPA (Arnone, 2020).

Varios estudios muestran una relación positiva entre este gen y las enfermedades psiquiátricas como lo son depresión, esquizofrenia (Mihaljevic y cols., 2016), desorden de estrés postraumático (Watkins y cols., 2016) y el suicidio (Brent y cols., 2010a). Los polimorfismos rs4713916, rs1360780, rs4713902, rs3800373 y rs9296158, entre otros, están implicados en el riesgo de un comportamiento suicida.

Un meta-análisis indicó que el genotipo TT del polimorfismo rs1360780 presenta una asociación estadísticamente significativa con el comportamiento suicida empleando los modelos genéticos alelico y recesivo (BB vs. AA: OR=1.65, 95%

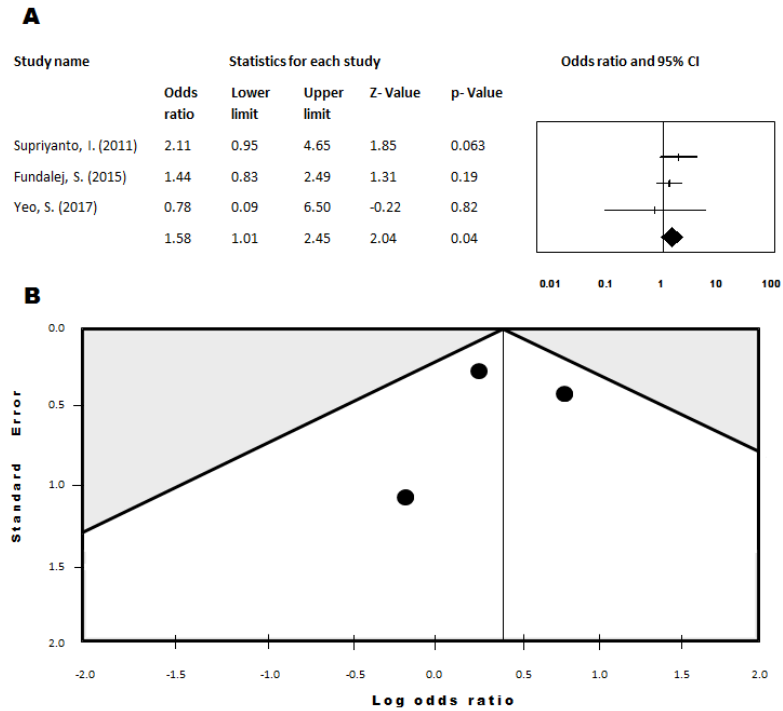
CI=1.05–2.58, $Q=0.45$, $I^2=0\%$; BB vs. AA+AB: OR=1.58, 95% CI=1.01–2.45, $Q=0.59$, $I^2=0\%$) (figure 3), mientras que, el alelo C de rs3800373 se asoció con el suicidio consumado (B vs. A: OR=1.26, 95% IC=1.05–1.51, $Q=0.30$, $I^2=0\%$; BB vs. AA: OR=1.62, 95% IC=1.01–2.58, $Q=0.45$, $I^2=0\%$; BB vs. AA+AB: OR=1.29, 95% IC=1.04–1.60, $Q=0.35$, $I^2=0\%$) (Hernández-Díaz y cols., 2019).

Roy et al. 2010 (Roy y cols., 2010a) determinaron el impacto del trauma infantil en el riesgo de suicidio. En una muestra de afroamericanos se genotipificaron dieciséis polimorfismos en *FKBP5*, encontrando que el trauma infantil se asoció con el intento de suicidio. El análisis de los 16 SNP's mostró efectos significativos con los polimorfismos rs3777747, rs4713902, rs9470080, rs3800373, rs9296158 y rs1360780, sugiriendo que el trauma infantil y las variantes del gen *FKBP5* podrían interactuar para aumentar el riesgo de suicidio.

Finalmente, otro estudio en adolescentes con depresión reportó que el genotipo TT de rs1360780 y el genotipo GG de rs3800373 se asociaron significativamente con eventos suicidas (Brent y cols., 2010a). La presencia de cambios en la secuencia de *FKBP5* puede ser funcionalmente relevante ya que estudios genéticos han encontrado niveles de expresión alterados en pacientes con comportamiento suicida, sugiriendo que los alelos están asociados con una inducción diferencial de la expresión de *FKBP5* por activación del GR (Binder y cols., 2004; Yeo y cols., 2017b).

Figura 3

Meta-análisis del polimorfismo rs1360780 y el comportamiento suicida



Nota. A. Forest plot del modelo recesivo. B. Funnel plot del sesgo de publicación. Tomado de “Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study” (p. 665) por Y. Hernández-Díaz, 2019, *Psychiatry Research*, 271.

2. Justificación

En los últimos años, en México existe un aumento en las tasas de suicidio, ocupando los primeros lugares de mortalidad por suicidio a nivel mundial. Estos datos epidemiológicos nos indican que el suicidio debe ser considerado una prioridad de salud pública. Algunas evidencias sugieren que el suicidio es prevenible mediante intervenciones oportunas basadas en datos proporcionados por estudios que identifican marcadores que ayuden a la prevención y/o diagnóstico.

Aunque las causas del comportamiento suicida son múltiples, el factor genético contribuye a predisponer a tendencias suicidas en ciertas personas. Estudios indican alteraciones en el eje HPA en pacientes con intento de suicidio, por lo tanto, genes implicados en esta vía son de interés para su estudio.

La presencia de polimorfismos genéticos en el gen *FKBP5* influyen en los niveles de expresión del gen y se encuentran implicados en el riesgo de un intento de suicidio en diversas poblaciones, no obstante, e la fecha esta asociación no ha sido evaluada en la población mexicana. En presente estudio tuvo la finalidad de analizar la participación de los polimorfismos genéticos de *FKBP5* en las personas con intento de suicidio e identificar variantes que afecten la estabilidad, estructura y función de la proteína FKBP51. A partir de los datos generados se contribuirá a entender los mecanismos de susceptibilidad al suicido, siendo de beneficio para la población mexicana.

3. Hipótesis

Los cambios en la secuencia del gen *FKBP5* influyen en el riesgo de llevar a cabo un intento de suicidio.

4. Objetivo

4.1. *Objetivo general*

Evaluar la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido del gen *FKBP5* con el intento de suicidio en una población mexicana.

4.2. *Objetivos específicos*

- 1) Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos del gen *FKBP5* (rs4713916, rs1360780, rs4713902, rs3800373 y rs9296158) en población mexicana.
- 2) Realizar un estudio de asociación de cada SNP con el intento de suicidio en población mexicana.
- 3) Identificar la asociación de haplotipos con intento de suicidio en población mexicana.
- 4) Identificar SNP's de sentido erróneo que afecten la estabilidad, estructura y función de la proteína FKBP51 mediante análisis *in silico*.

5. Materiales y Métodos

5.1. Selección de los grupos de casos y controles

Para conocer la asociación entre la conducta suicida y el gen *FKBP5*, se llevó a cabo un estudio de casos y controles. Se compararon dos grupos de individuos sujetos con intento de suicidio (casos) y sin intento de suicidio (controles).

Se reclutaron 146 pacientes mexicanos no relacionados que presentaron intento de suicidio (casos) y 277 individuos mexicanos sanos no relacionados (controles). Todos los individuos en el grupo de casos fueron diagnosticados por un psiquiatra utilizando una entrevista estructurada, siguiendo los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4a Edición (DSM-IV).

Los pacientes fueron reclutados del Hospital General de Comalcalco "Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal" en el estado de Tabasco, y del Hospital Psiquiátrico "Dr. Juan N. Navarro" en la Ciudad de México. En todos los casos, los intentos de suicidio fueron confirmados por miembros de la familia, así como por los registros médicos. No obstante, se establecieron diferentes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. Tener ascendencia mexicana (padres y abuelos).
2. Aceptar de forma voluntaria firmar el consentimiento informado.
3. Acceder a donar una muestra de sangre.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con una edad inferior a los 10 años o mayores de 60 años.

2. Presencia de otra enfermedad que pudiera originar cambios conductuales o pusiera en riesgo su salud.
3. Quienes voluntariamente decidieron retirar su consentimiento informado.
4. Quienes rechazaron la toma de muestra de material biológico.

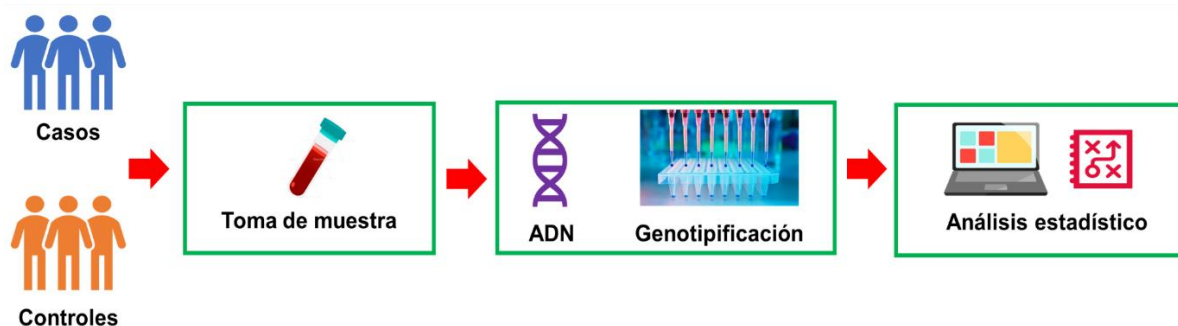
El grupo control estuvo conformado por donantes voluntarios que acudieron al Hospital Psiquiátrico "Dr. Juan N. Navarro" en la Ciudad de México y al Hospital Regional " Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" en el estado de Tabasco. Estos pacientes fueron seleccionados, entrevistados y se determinó que no tenían enfermedades psiquiátricas ni antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos.

5.2. Genotipificación

Cada participante proporcionó 2 ml de sangre venosa periférica (figura 4). Las muestras de sangre se colocaron en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante.

Figura 4

Metodología llevada a cabo en el estudio de asociación genética



Se extrajo el ADN de los leucocitos utilizando el Gentra Puregene Blood Kit (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante, luego se almacenó a -20 °C para su posterior procesamiento. Se seleccionaron cinco SNP's debido a su asociación previamente descrita con el intento de suicidio: rs4713916, rs4713902, rs1360780, rs9296158 y rs3800373. Los cinco SNP's se genotificaron mediante discriminación alélica utilizando el kit TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) (tabla 1).

Tabla 1

Descripción de los polimorfismos del gen FKBP5

SNP's	Alelos	Posición	Localización	Ensayo ID^a
rs4713916	G/A	6:35702206	Intron	C_1979246_10
rs4713902	T/C	6:35646249	Intron	C_30559929_10
rs1360780	C/T	6:35639794	Intron	C_8852038_10
rs9296158	G/A	6:35599305	Intron	C_1256775_10
rs3800373	A/C	6:35574699	3'UTR	C_27489960_10

Nota. ^aTomado de <http://www.thermofisher.com/order/genome-database>.

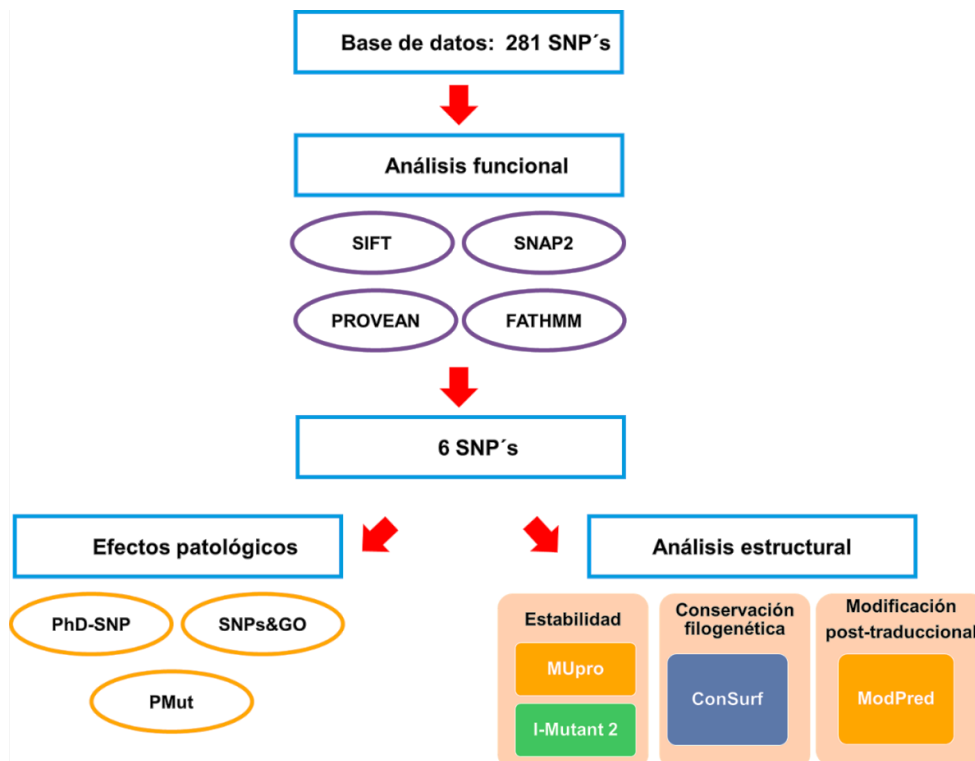
5.3. Análisis *in silico*

Con la finalidad de identificar SNP's de sentido erróneo que afecten la estabilidad, estructura y función de la proteína FKBP51, se realizó un análisis *in silico* de proteínas. El análisis *in silico* representa el uso de una variedad de herramientas

computacionales para el análisis de datos, mediante la aplicación de diversos algoritmos con la finalidad de predecir datos relacionados con la proteína de interés. Los datos de secuencia e información se extrajeron de las base de datos dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), gnomAD Browser (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) y Ensembl Genome Browser (<https://www.ensembl.org/index.html>). Un total de 281 SNP's no sinónimos de sentido erróneo en *FKBP5* fueron evaluados (figura 5). La secuencia de la proteína FKBP51 se recuperó de las bases de datos UniProt (<http://www.uniprot.org/>) y NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Figura 5

Metodología del análisis in silico de los SNP's de sentido erróneo



5.3.1. Predicción del efecto funcional de los SNP's en la proteína FKBP51

Cuatro algoritmos se emplearon para la predicción del impacto funcional de los SNP's de sentido erróneo sobre la proteína FKBP51: SIFT (<http://sift.bii.a-star.edu.sg/>), SNAP2 (<https://www.rostlab.org/services/snap/>), PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>) y FATHMM (<http://fathmm.biocompute.org.uk/>).

La predicción por el software SIFT predice el impacto del cambio de un solo aminoácido en la función de la proteína. La puntuación SIFT es menor o igual a 0.05 cuando se predice que la sustitución de aminoácidos es "perjudicial" y si la puntuación es superior a 0.05, la sustitución de aminoácidos se predice como "tolerada".

Además, el software SNAP predice si es probable que un cambio de aminoácido altere la función de la proteína con base a las características de esta (estructura secundaria, conservación, accesibilidad a los disolventes, etc.). Una puntuación que refleja la probabilidad de que la mutación altere la función de la proteína nativa es calculada; varía de -100 como predicción "neutra" a +100 como predicción que ocasiona un "efecto".

El software PROVEAN utiliza un enfoque de alineación de secuencias para predecir el impacto del polimorfismo en la función de la proteína. Si la puntuación es igual o inferior a un umbral predefinido (-2.5), se predice que la variante en la proteína tendrá un efecto "perjudicial". Si la puntuación está por encima del umbral, se predice que la variante tendrá un efecto "neutral". Finalmente, la herramienta FATHMM utiliza algoritmos que llevan a cabo alineamientos de secuencias

homólogas y dominios proteicos conservados, asignando como “tolerada” o “perjudicial” a la mutación.

5.3.2. Predicción de SNP´s asociados a enfermedades

Los SNP´s no sinónimos de sentido erróneo seleccionados del análisis anterior fueron analizados para predecir sus efectos patológicos con los softwares: PhD-SNP (<http://snps.path.uab.edu/phd-snp/phd-snp.html>), SNPs & GO (<http://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>) y PMut (<http://mmb.irbbarcelona.org/PMut/analyses/new/>).

Todos los softwares evaluaron si la sustitución de aminoácidos fue neutral o asociada a una enfermedad. La puntuación superior a 0.5 se consideró asociado a “enfermedad”, mientras que <0.5 se consideró “neutral”.

5.3.3. Estabilidad de la proteína FKBP51

El software MUpPro (<http://mupro.proteomics.ics.uci.edu/>) fue usado para predecir cambios en la estabilidad de la proteína debido a variaciones de aminoácidos en la secuencia. Si la puntuación es superior a 0, la predicción indica una mayor estabilidad; de lo contrario, indica una disminución de la estabilidad. I-Mutant 2 (<http://folding.biofold.org/cgi-bin/i-mutant2.0.cgi>) proporciona el valor de cambio de energía libre predicha (DDG). $DDG >0$ significa que la estabilidad de la proteína aumentó y $DDG <0$ significa que la estabilidad de la proteína disminuyó por la presencia del cambio en la secuencia. El valor de DDG se calcula a partir del valor de energía libre de Gibbs que se despliega de la proteína mutada menos el valor de energía libre de Gibbs que se despliega del tipo silvestre.

5.3.4. Conservación de la secuencia

El servidor web de ConSurf disponible en <https://consurf.tau.ac.il/> analizó el grado de conservación de la secuencia de aminoácidos a través de relaciones filogenéticas entre secuencias homólogas. ConSurf calculó puntuaciones de conservación de 0 a 9; donde 9 representa el residuo más altamente conservado y 1 representa la región menos conservada.

5.3.5. Predicción de sitios de modificaciones post-traduccionales en la proteína FKBP51

El software ModPred (<http://montana.informatics.indiana.edu/ModPred/index.html>) fue empleado para determinar sitios de modificaciones post-traduccionales en FKBP51. Todos los sitios disponibles en la fecha de análisis se seleccionaron como sitios teóricos. ModPred analizó 23 modificaciones post-traduccionales obtenidas de bases de datos mediante modelos de regresión logística.

5.4. Análisis estadístico

Los datos se expresaron como promedio \pm DE (variables continuas) o como porcentajes (variables categóricas). Para la comparación entre casos y controles se utilizó la prueba t-student en variables continuas y la prueba de chi-cuadrada (X^2) de bondad de ajuste de Pearson para las variables categóricas. Las frecuencias genotípicas se probaron para el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) usando X^2 mediante la página de internet: <https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>. Las diferencias en las frecuencias de genotipos y alelos entre casos y controles se compararon usando X^2 . Los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se usaron

para evaluar el efecto de cada SNP y el riesgo de intento de suicidio mediante un análisis de regresión logística. Todos los análisis de asociación se realizaron bajo cuatro modelos genéticos: codominante, dominante, recesivo y sobredominante. El desequilibrio de ligamiento (LD) y haplotipos fueron analizados a través del software Haploview 4.2.

La corrección de Bonferroni se aplicó para comparaciones múltiples y se estableció en $P < 0.006$ (Corrección = $0.05 / 8 = 0.006$). El poder estadístico del estudio fue calculado utilizando el programa Quanto V.1.2.4 con una frecuencia alélica de 0.43 y modo de herencia aditivo, suponiendo una prevalencia de la enfermedad de 0.05, a un nivel significativo de 0.006. Se obtuvo una potencia de 0.91 ($n = 146$) con odds ratio de 2. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 22.0

5.5. Criterios éticos

La aprobación ética fue otorgada por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Autónoma Juárez de Tabasco (103 / CIP-DACS / 2018) y todos los participantes recibieron una descripción completa del estudio antes de firmar un consentimiento por escrito e informado.

6. Resultados

6.1. Características de los grupos de estudio

Un total de 146 casos y 277 controles sanos fueron reclutados en el estudio. El grupo control incluyó 148 hombres y 129 mujeres con una edad promedio de 37.74 ± 11.98 años, con un rango de edad de 19 a 70 años. El grupo de casos incluyó 57 hombres y 89 mujeres, y su rango de edad fue de 11 a 56 años, con una edad promedio de 19.63 ± 9.09 . La edad y el género tuvieron una diferencia significativa entre los casos y los controles ($P < 0.006$).

6.2. Frecuencias alélicas y distribución de genotipos

No se encontró desviación de HWE para ningún SNP estudiado ($P = 0.838$ para rs4713916, $P = 0.783$ para rs4713902, $P = 0.846$ para rs1360780, $P = 0.145$ para rs9296158, $P = 0.091$ para rs3800373). La tabla 2 muestra la frecuencia de genotipos y alelos de los cinco SNP's en el gen *FKBP5* en casos y controles.

Se observaron diferencias significativas con respecto a la distribución de genotipos entre casos y controles para rs1360780 ($P = 0.0002$) y rs3800373 ($P = 0.0016$). Cuando estratificamos el análisis por género, las frecuencias de genotipo exhibieron una diferencia significativa en hombres para rs1360780 ($P = 0.0002$) y mujeres para rs3800373 ($P = 0.0001$) (tabla 2).

Sin embargo, para rs4713916, rs4713902 y rs9296158 no se observaron diferencias significativas en los genotipos o la distribución de alelos cuando se estratificaron por género (tabla 2).

El análisis de alelos mostró que el alelo T de rs1360780 se correlacionó con un mayor riesgo de intento de suicidio, en comparación con el alelo C (Todos, OR = 1.80, IC 95% = 1.35–2.41, P = 0.0005; Hombres, OR = 2.25, IC 95% = 1.44-3.50, P = 0.0002). Por otro lado, se observó un efecto protector con el alelo C de rs3800373 (C vs. A, Todos, OR = 0.61, IC 95% = 0.46-0.83; P = 0.0013; mujeres, OR = 0.33, IC 95% = 0.22–0.50; P = 0.0001).

6.3. Asociación entre polimorfismos de *FKBP5* y el riesgo de intento de suicidio

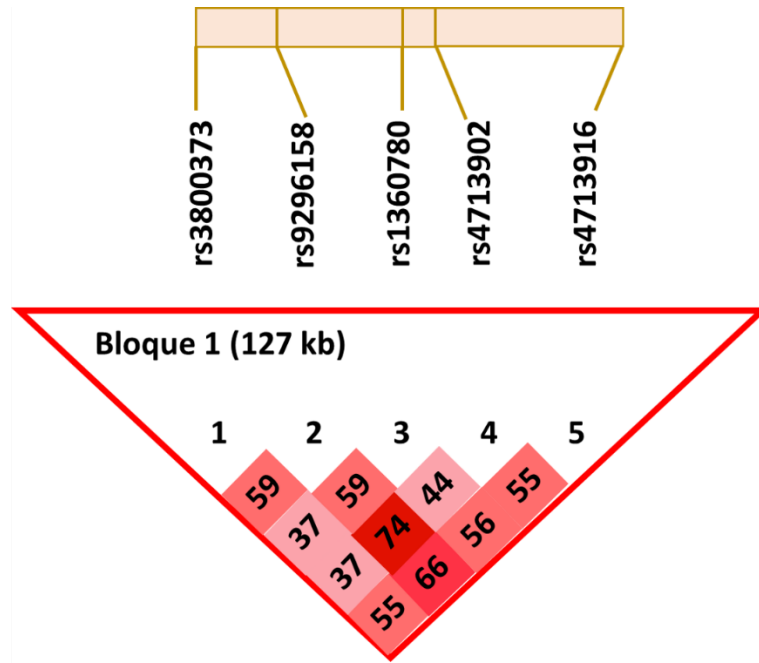
Se utilizaron cuatro modelos genéticos para identificar la asociación entre los SNP's en el gen *FKBP5* y el riesgo de intento de suicidio (tabla 3). En este estudio se obtuvo que el genotipo TT rs1360780 está asociado significativamente con un mayor riesgo de intento de suicidio en la población general, esta asociación fue significativa entre los hombres (P <0.006). Además, se observó que el genotipo rs3800373 CC tiene un efecto protector en la población general; y cuando se estratificó por género, esta asociación fue positiva solo en mujeres usando los modelos codominante, dominante y recesivo (P <0.006) (tabla 3).

6.4. Análisis de haplotipos y susceptibilidad al intento de suicidio

Exploramos si los haplotipos de *FKBP5* modificarían el riesgo de intento de suicidio. La figura 6 muestra el LD en el gen, todos los SNP's son localizados en un bloque. El haplotipo A-C-T-A-C mostró un efecto sobre el riesgo de intento de suicidio; su frecuencia se muestra en la Tabla 4. Este haplotipo puede conferir un efecto de protección contra el intento de suicidio (tabla 4).

Figura 6

Mapa de desequilibrio de ligamiento



Nota. Se expresa como D' (diferentes colores) y r^2 (números). Basado en D' , es decir, la medida de LD normalizado o D dividido por el máximo teórico para las frecuencias alélicas observadas, multiplicado por 100. Los valores cercanos a cero indican que no hay LD, mientras que los valores que se aproximan a 100 indican LD total. Los cuadrados rojos representan diversos grados de LD; sombras más oscuras indican LD más fuerte.

Tabla 2

Distribución de genotipos y alelos para cada SNP del gen FKBP5

SNP	Genotipo/ Alelo	TODOS				HOMBRES				MUJERES			
		Casos (%)	Control (%)	P	OR (95% IC)	Casos (%)	Control (%)	P	OR (95% IC)	Casos (%)	Control (%)	P	OR (95% IC)
rs4713916													
	G/G	63 (43)	143 (52)	0.223		22 (39)	81 (55)	0.111		41 (46)	62 (48)	0.627	
	G/A	72 (49)	113 (41)			29 (51)	57 (38)			43 (48)	56 (43)		
	A/A	11(8)	21 (7)			6 (10)	10 (7)			5 (6)	11 (9)		
	G	198 (68)	399 (72)	0.201	1.22 (0.89-1.66)	73 (64)	219 (74)	0.047	1.59 (1.00-2.53)	125 (70)	180 (69)	0.824	0.95 (0.62-1.44)
	A	94 (32)	155 (28)		1.00 (Ref)	41 (36)	77 (26)		1.00 (Ref)	53 (30)	80 (31)		1.00 (Ref)
rs4713902													
	T/T	48 (33)	89 (32)	0.452		22 (39)	47 (32)	0.174		26 (29)	42 (33)	0.867	
	T/C	65 (44)	138 (50)			22 (39)	78 (53)			43 (48)	60 (46)		
	C/C	33 (23)	50 (18)			13 (22)	23 (15)			20 (23)	27 (21)		
	T	161 (55)	316 (57)	0.595	1.08 (0.81-1.43)	66 (58)	172 (58)	0.952	1.00 (0.65-1.56)	95 (53)	144 (56)	0.614	1.10 (0.75-1.61)
	C	131 (45)	238 (43)		1.00 (Ref)	48 (42)	124 (42)		1.00 (Ref)	83 (47)	114 (44)		1.00 (Ref)
rs1360780													
	C/C	39 (27)	113 (41)	0.0002		15 (26)	67 (45)	0.0002		24 (27)	46 (36)	0.225	
	C/T	67 (46)	129 (46)			27 (47)	71 (48)			40 (45)	58 (45)		
	T/T	40 (27)	35 (13)			15 (26)	10 (7)			25 (28)	25 (19)		
	C	145 (50)	355 (64)	0.0005	1.80 (1.35-2.41)	57 (50)	205 (69)	0.0002	2.25 (1.44-3.50)	88 (49)	150 (58)	0.073	1.42 (0.96-2.08)

T	147 (50)	199 (36)		1.00 (Ref)	57 (50)	91 (31)		1.00 (Ref)	90 (51)	108 (42)		1.00 (Ref)
rs9296158												
G/G	55 (38)	103 (37)	0.958		24 (42)	52 (35)	0.336		31 (35)	51 (40)	0.331	
G/A	75 (51)	141 (51)			24 (42)	79 (53)			51 (57)	62 (48)		
A/A	16 (11)	33 (12)			9 (16)	17 (12)			7 (8)	16 (12)		
G	185 (63)	347 (63)	0.836	0.96 (0.72-1.30)	72 (63)	183 (62)	0.803	0.94 (0.60-1.47)	113 (63)	164 (64)	0.985	1.00 (0.67-1.49)
A	107 (37)	207 (37)		1.00 (Ref)	42 (37)	113 (38)		1.00 (Ref)	65 (37)	94 (36)		1.00 (Ref)
rs3800373												
A/A	61 (42)	92 (33)	0.0016		24 (42)	62 (42)	0.384		37 (42)	30 (23)	0.0001	
A/C	71 (48)	119 (43)			23 (40)	70 (47)			48 (54)	49 (38)		
C/C	14 (10)	66 (24)			10 (18)	16 (11)			4 (4)	50 (39)		
A	193 (66)	303 (55)	0.0013	0.61 (0.46-0.83)	71 (62)	194 (65)	0.536	1.15 (0.73-1.80)	122 (69)	109 (42)	0.0001	0.33 (0.22-0.50)
C	99 (34)	251 (45)		1.00 (Ref)	43 (38)	102 (35)		1.00 (Ref)	56 (31)	149 (58)		1.00(Ref)

Tabla 3

Asociaciones entre los SNP's y el riesgo de intento de suicidio bajo diversos modelos genéticos

Modelos	Genotipos	TODOS		HOMBRES		MUJERES	
		OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	P
rs4713916							
Codominante	AA vs. GA	0.82 (0.37-1.80)	0.626	1.15 (0.38-3.50)	0.794	0.60 (0.19-1.86)	0.379
	AA vs. GG	1.18 (0.54-2.61)	0.667	2.18 (0.71-6.66)	0.171	0.69(0.22-2.15)	0.533
Dominante	AA vs. GA/GG	1.13 (0.45-2.81)	0.793	0.65 (0.15-2.71)	0.561	0.92 (0.25-3.35)	0.904
Recesivo	GA/AA vs. GG	1.50 (0.91-2.46)	0.109	2.16 (0.88-5.26)	0.090	1.17 (0.62-2.21)	0.628
Sobredominante	GA vs. AA/GG	1.63 (0.99-2.67)	0.051	3.11 (1.28-7.55)	0.012	1.15 (0.61-2.18)	0.646
rs4713902							
Codominante	CC vs. TC	1.40 (0.82-2.37)	0.212	1.95 (0.85-4.47)	0.114	1.06 (0.53-2.12)	0.853
	CC vs. TT	1.22 (0.69-2.14)	0.482	1.20 (0.51-2.81)	0.663	1.19 (0.56-2.55)	0.642
Dominante	CC vs. TC/TT	1.19 (0.70-2.00)	0.506	1.71 (0.77-3.79)	0.185	0.78 (0.38-1.59)	0.498
Recesivo	TC/CC vs. TT	1.06 (0.67-1.67)	0.799	0.82 (0.40-1.66)	0.593	1.1.4 (0.60-2.15)	0.682
Sobredominante	TC vs. CC/TT	0.79 (0.52-1.21)	0.293	0.68 (0.35-1.33)	0.272	0.98 (0.55-1.74)	0.952
rs1360780							
Codominante	TT vs. CT	2.20 (1.28-3.78)	0.004	3.88 (1.55-9.71)	0.004	1.47 (0.74-2.92)	0.266
	TT vs. CC	3.31 (1.85-5.92)	0.000	6.60 (2.48-17.53)	0.000	1.95 (0.93-4.10)	0.075
Dominante	TT vs. CT/CC	4.07 (2.20-7.52)	0.000	5.22 (1.99-13.65)	0.001	3.43 (1.39-8.47)	0.007
Recesivo	CT/TT vs. CC	2.66 (1.53-4.64)	0.001	3.04 (1.20-7.68)	0.018	1.79 (0.84-3.80)	0.129

Sobredominante	CT vs. TT/CC	0.72 (0.42-1.24)	0.241	0.82 (0.33-2.02)	0.670	0.57 (0.27-1.20)	0.141
rs9296158							
Codominante	AA vs. GA	0.91 (0.47-1.76)	0.783	1.72 (0.68-4.35)	0.252	0.54 (0.20-1.41)	0.210
	AA vs. GG	0.90 (0.46-1.79)	0.781	1.12 (0.43-2.88)	0.806	0.73 (0.27-1.98)	0.542
Dominante	AA vs. GA/GG	0.90 (0.40-2.03)	0.802	0.93 (0.29-2.94)	0.914	1.06 (0.24-4.65)	0.933
Recesivo	GA/AA vs. GG	0.76 (0.42-1.37)	0.373	0.27 (0.10-0.73)	0.010	1.94 (0.83-4.53)	0.124
Sobredominante	GA vs. AA/GG	0.92 (0.55-1.55)	0.772	0.52 (0.23-1.18)	0.121	1.59 (0.76-3.32)	0.210
rs3800373							
Codominante	CC vs. AC	0.35 (0.18-0.67)	0.002	1.84 (0.73-4.64)	0.191	0.85 (0.02-0.25)	0.000
	CC vs. AA	0.32 (0.16-0.62)	0.001	1.61 (0.64-4.05)	0.307	0.65 (0.02-0.20)	0.000
Dominante	CC vs. AC/AA	0.22 (0.10-0.46)	0.000	1.41 (0.47-4.19)	0.532	0.04 (0.01-0.16)	0.000
Recesivo	AC/CC vs. AA	0.44 (0.25-0.76)	0.004	0.86 (0.36-2.05)	0.733	0.22 (0.10-0.48)	0.000
Sobredominante	AC vs. CC/AA	1.32 (0.83-2.11)	0.230	0.72 (0.31-1.66)	0.444	0.88 (0.46-0.93)	0.035

Tabla 4*Análisis de haplotipos y asociación con el riesgo de intento de suicidio*

Haplotipos					Frecuencias			OR (95% IC)	P
rs4713916	rs4713902	rs1360780	rs9296158	rs3800373	Todos	Casos	Controles		
G	C	C	G	A	0.252	0.203	0.278	1	-
A	T	T	A	C	0.152	0.134	0.162	1.03 (0.44-2.45)	0.94
G	C	C	G	C	0.070	0.032	0.090	2.29 (0.72-7.29)	0.16
G	C	T	G	A	0.046	0.110	0.012	0.41 (0.12-1.35)	0.14
G	T	T	G	A	0.037	0.080	0.014	0.20 (0.05-0.83)	0.027
G	T	C	G	C	0.034	0.027	0.038	0.15 (0.03-0.85)	0.032
A	C	T	A	C	0.021	0.042	0.010	0.06 (0.01-0.36)	0.002

6.5. Análisis in silico

Se identificaron 281 SNP's de sentido erróneo que causan cambios de aminoácidos en la proteína FKBP51.

6.5.1. Análisis del efecto funcional de los SNP's

Sometimos los 281 SNP's a cuatro softwares de predicción *in silico* para analizar si estos SNP's tienen efecto sobre la función o estructura de la proteína FKBP51. Los SNP's predichos con efectos sobre la proteína por al menos tres softwares fueron seleccionados para los análisis subsecuentes.

Seis SNP's: rs770984538, rs769581083, rs145385432, rs773340089, rs768388340, rs201791897, correspondientes a Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp, Leu81Ile y Lys58Glu, respectivamente, tienen efectos importantes o perjudiciales en la proteína FKBP51 (tabla 5).

Todos los SNP's mencionados fueron clasificados por SIFT como perjudiciales, mientras que, SNAP2 y FATHMM predijeron solo cinco variantes y PROVEAN solo clasifico a tres de ellas como perjudiciales para FKBP51 (Thr127Ser, Thr127Ala y Ser124Trp) (tabla 5).

6.5.2. Predicción de SNP's asociados a enfermedades

PhD-SNP, SNPs&GO y PMut se utilizaron para predecir si la ubicación del SNP podría asociarse a enfermedad.

Tabla 5*Resultados del análisis in silico en FKBP51*

Variante ID	Nucleótido	Aminoácido	Efecto funcional				Asociado a enfermedad			Estabilidad	
			SIFT	SNAP	PROVEAN	FATHMM	PhD-SNP	SNPs&GO	PMut	I-Mutant	MuPro
rs770984538	460G>A	Arg154Trp	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Disminuida	Disminuida
rs769581083	380C>G	Thr127Ser	Si	No	Si	Si	Si	No	No	Disminuida	Disminuida
rs145385432	379A>G	Thr127Ala	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Disminuida	Disminuida
rs773340089	371C>G	Ser124Trp	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Disminuida	Aumentada
rs768388340	241C>A	Leu81Ile	Si	Si	No	Si	No	No	No	Disminuida	Disminuida
rs201791897	172A>G	Lys58Glu	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Disminuida	Disminuida

Nota. Si: perjudicial. No: neutral.

De los SNP's sometidos a predicción, PhD-SNP clasificó cinco variantes (Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp y Lys58Glu) como asociados a enfermedad y solo una variante (Leu81Ile) como neutral. Todos los SNP's fueron neutrales con base a la herramienta SNPs&GO. Finalmente, PMut solo clasificó a una variante (Ser124Trp) como asociada a enfermedad (tabla 5).

6.5.3. Efecto sobre la estabilidad de la proteína

El efecto de las sustituciones de aminoácidos puede originar cambios de estabilidad que afecten a la función de la proteína; por esta razón, se utilizaron I - Mutant 2.0 y MUPro para evaluar la estabilidad de FKBP51.

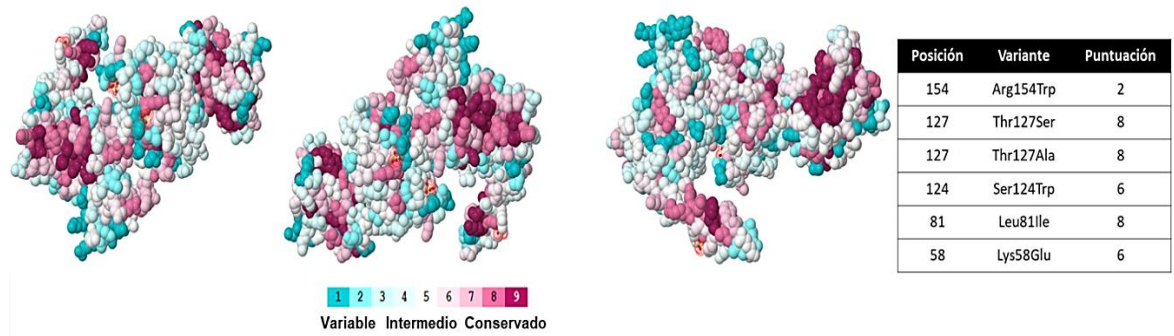
MUPro predijo que Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Leu81Ile y Lys58Glu disminuyen la estabilidad de la proteína, mientras que, Ser124Trp aumentó la estabilidad. Finalmente, I-Mutant indicó que todas las variantes afectan la estabilidad de la proteína (tabal 5).

6.5.4. Perfil de conservación de los residuos de aminoácidos

Los SNP's que se localizan en regiones conservadas se consideran perjudiciales para las proteínas. Los resultados son mostrados en la figura 7. ConSurf predijo que Thr127Ser, Thr127Ala y Leu81Ile son residuos altamente conservados. Las posiciones 124 y 58 se predijeron como intermedios, y la posición 154 se predijo como residuo variable.

Figura 7

Perfil de conservación filogenética de FKBP51



Nota. Los aminoácidos son coloreados con base a su puntuación de conservación filogenética.

6.5.5. Predicción de sitios de modificación post-traducciona

Los sitios de modificación post-traducciona presentes en la proteína FKBP51 se identificaron usando el software ModPred. De las seis variantes analizadas, tres de ellas: Arg154, Leu81 y Lys58, se encuentran implicadas en sitios de corte proteolítico; cabe resaltar que la variante Lys58 participa adicionalmente en metilación y acetilación.

7. Discusión

El intento de suicidio es un problema de salud pública, la comprensión de los mecanismos moleculares y la identificación de genes que subyacen a su desarrollo son necesarios para comprender la susceptibilidad del individuo al suicidio.

La desregulación del eje HPA participa en el desarrollo del intento de suicidio; en este sentido, analizamos cinco SNP's (rs4713916, rs4713902, rs1360780, rs9296158 y rs3800373) en el gen *FKBP5* que se asoció con el suicidio en un estudio caso-control. Estos polimorfismos se encuentran implicados en el intento de suicidio en poblaciones caucásicas (Fudalej y cols., 2015), afroamericanas (Yeo y cols., 2017a) y asiáticas (Supriyanto y cols., 2011). A la fecha, este es el primer estudio que evalúa la influencia única y combinada de los cinco SNP's con el intento de suicidio en una población mexicana.

Adicionalmente, se realizó un análisis *in silico* para identificar SNP's de sentido erróneo que alteran la función, estabilidad y estructura de la proteína FKBP51.

7.1. Estudio de asociación genética

7.1.1. El polimorfismo rs1360780 como factor de riesgo en el intento de suicidio

Nuestros resultados sugieren que el alelo T de rs1360780 podría aumentar el riesgo de un intento de suicidio en la población mexicana. Varios estudios han reportado una asociación significativa entre el genotipo TT y el comportamiento suicida, además, la expresión del gen *FKBP5* es regulada por la presencia del polimorfismo rs1360780; experimentos con genes reporteros y ensayos de inmunoprecipitación

de la cromatina indican que el alelo de riesgo T aumenta la transcripción del ARNm de *FKBP5* en comparación con el alelo G (Klengel y cols., 2013).

Los niveles de cortisol y síntomas de ansiedad presenta cambios en individuos que portan el alelo T después de haber estado expuestos a factores estresantes psicosociales (Brent y cols., 2010b; Buchmann y cols., 2014; Hernández-Díaz y cols., 2019; Hohne y cols., 2014). El trauma infantil está asociado con la desregulación del eje HPA y existen reportes de interacción entre el polimorfismo rs1360780 y la exposición a un evento traumático como factor de riesgo para el comportamiento suicida (Roy y cols., 2010b).

En la figura 8 proponemos un modelo del posible papel del polimorfismo de riesgo rs1360780 del gen *FKBP5*, un gen regulador del eje HPA, en la predisposición al intento de suicidio. El individuo reacciona ante una situación de estrés secretando cortisol, este se une a su receptor GR para permitir que FKBP51 se disocie del complejo y este se traslade al núcleo para inducir la transcripción de *FKBP5* (Binder, 2009; Castro-Vale y Carvalho, 2020; Zannas y Binder, 2014).

El polimorfismo rs1360780 se encuentra en el intrón 2 en una región potenciadora GRE, la cual entra en contacto con la ARN polimerasa aumentando la transcripción del ARNm. Esto indica que los pacientes con el alelo de riesgo T presentan mayor expresión del gen *FKBP5* y de la proteína FKBP51 (Klengel y cols., 2013), la cual se une a GR, moduladora del eje HPA, para bloquear su acción interviniendo en la unión del cortisol dando como resultado un aumento en los niveles de este glucocorticoide (Binder, 2009; Matosin y cols., 2018).

Los pacientes con intento de suicidio presentan una alteración de la actividad de GR, debido a que el cortisol no se une a su receptor, originando mayor disponibilidad

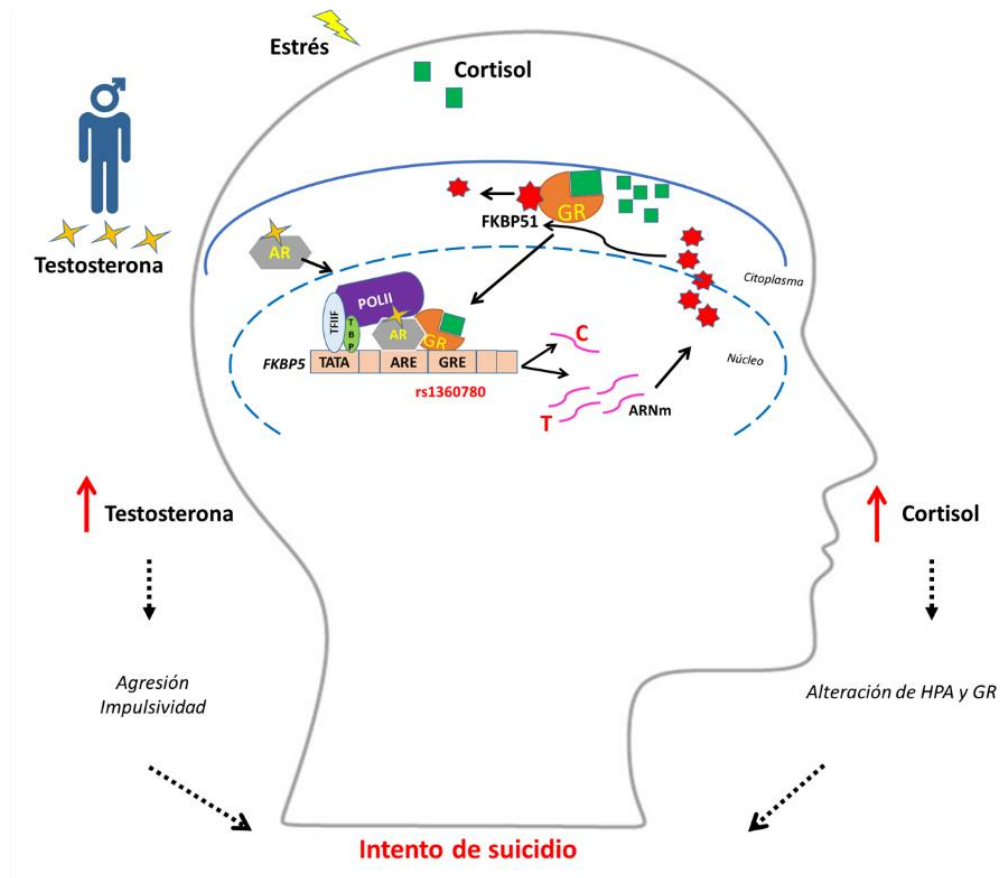
de la hormona del estrés. Estos cambios moleculares se acompañan de una alteración hormonal crónica (hipercortisolemia), que ha sido descrita en pacientes con desorden psiquiátrico (Duval y cols., 2006). La alteración en la actividad de GR en los pacientes con intento de suicidio origina cambios neuroendocrinos, conductuales y cognitivos que pueden predisponer al desarrollo del suicidio (Criado-Marrero y cols., 2018; Fries y cols., 2017; Matosin y cols., 2018).

Nuestros resultados sugieren que el polimorfismo rs1360780 está influenciado por el género (figura 8). En el modelo propuesto sugerimos que el nivel hormonal en los hombres participa en el intento de suicidio. Los hombres con intento de suicidio presentan mayores niveles de testosterona y cortisol (Stefansson y cols., 2016). La testosterona activa el receptor de andrógenos (AR) que participa como factor de transcripción activando la expresión de genes. *FKBP5* es fuertemente inducido por andrógenos ya que presenta regiones o elementos de respuesta a andrógenos (ARE) distribuidos a lo largo del locus *FKBP5*. EL AR se une al ARE ubicado en el intron 2, ayudando a reclutar a la maquinaria basal de transcripción (proteína de unión a caja-TATA, polimerasa, etc.) y aumentando la expresión de *FKBP5* (Chatzittofis y cols., 2013; Stefansson y cols., 2016) (figura 8).

Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación, como resultado, el organismo está invadido de hormonas que tendrán un impacto negativo sobre la salud. Altos niveles de testosterona y cortisol debido a cambios moleculares se encuentran asociados con la impulsividad y agresión, un endofenotipo clave en hombres con intento de suicidio (Batrinos, 2012; Stefansson y cols., 2016; Wu y cols., 2020).

Figura 8

Modelo que ejemplifica el papel que juega el polimorfismo rs1360780 como factor de riesgo en el intento de suicidio



Nota. AR: Receptor de andrógenos. ARE: Región de respuesta a andrógenos. GR: Receptor de glucocorticoides. GRE: Región de respuesta a glucocorticoides. POLII: Polimerasa II. TRIF: Factor de transcripción IIF. TBP: Proteína de unión a caja TATA.

7.1.2. El polimorfismo rs3800373 como factor de protección para el intento de suicidio

Nuestro estudio muestra una asociación significativa entre rs3800373 y el intento de suicidio. La asociación entre este SNP con la susceptibilidad al suicidio fue

replicada en varios estudios independientes y en un meta-análisis (Hernández-Díaz y cols., 2019; Roy y cols., 2010b; Roy y cols., 2012; Zobel y cols., 2010). El polimorfismo rs3800373 se ubica en la región 3'UTR; esta región desempeña un papel clave en la producción y localización de proteínas al modular la cantidad de ARNm disponible para la traducción y su transporte dentro de la célula (Wanke y cols., 2018).

Los 3'UTR influyen en la cantidad disponible de ARNm que puede traducirse al facilitar las interacciones con microARN's (miARN). Los miARN son pequeños ARN no codificantes que regulan la producción de proteínas al unirse a secuencias cortas (6-8 nucleótidos) conocidas como sitios de unión de miARN (MBS), que se encuentran predominantemente en los 3'UTR. Este proceso reduce la producción de proteínas al bloquear físicamente la traducción o al inducir la degradación del transcripto. Se estima que cada 3'UTR tiene entre 17 y 80 MBS y la variación genética en las secuencias de los MBS tiene el potencial de interferir con las interacciones miARN-3'UTR y, por tanto, alterar la expresión de genes (Agarwal y cols., 2015; He y Hannon, 2004).

La región 3'UTR del gen *FKBP5* es blanco de regulación por miARN's, los miR-15a, miR-99a, miR-122, miR-142, miR-320a, miR-340 y miR-511 fueron predichos tener sus sitios de unión cercano al polimorfismo rs3800373, disminuyendo la expresión del gen *FKBP5* (Linnstaedt y cols., 2018; Volk y cols., 2016; Zheng y cols., 2016).

En la figura 9 se sugiere que el papel del polimorfismo rs3800373 podría ser disminuir el riesgo de cometer un suicidio. Los pacientes portadores del alelo C presentan menor nivel de expresión de *FKBP5* debido a que este alelo no altera el sitio de unión miARN-3'UTR, por lo tanto, este ARNm es blanco de degradación. A

menor síntesis de la proteína FKBP51, el cortisol podría unirse a GR para continuar con su mecanismo normal de acción. Sin embargo, la presencia del otro alelo modificaría el MBS bloqueando la unión miARN-3'UTR originando otro patrón de expresión que podría estar implicado en el suicidio.

Nuestros resultados indican una asociación de protección en el género femenino. Sugerimos que los niveles hormonales de estrógenos serían reguladores de los miARN blancos del 3'UTR de *FKBP5*. Los estrógenos ejercen su acción mediante la unión a su receptor de estrógenos (AR), el cual actúa como factor de transcripción estimulando la expresión de miARN's (Al-Othman y cols., 2020; Vrtačnik y cols., 2014). Posiblemente los estrógenos aumenten los niveles de expresión de los miARN blancos del 3'UTR, originando al final una menor expresión de *FKBP5* o controlando los niveles basales del gen (figura 9).

7.1.3. El haplotipo A-C-T-A-C como factor protector para el intento de suicidio

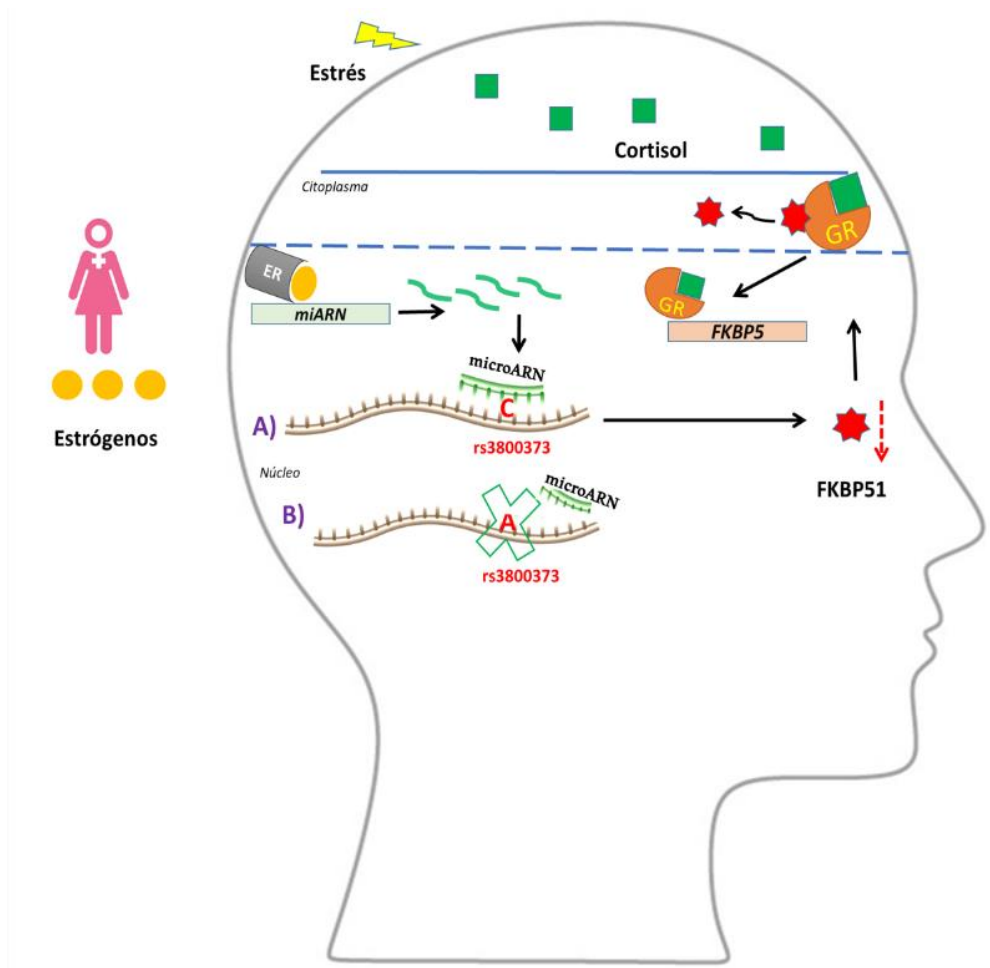
Un haplotipo es una combinación de alelos que se encuentran muy cercanos en el mismo cromosoma y se heredan juntos (Leitwein y cols., 2020; Olivier, 2003). Los resultados indican un notable desequilibrio de ligamiento en este locus y un haplotipo protector al riesgo de intento de suicidio. Los marcadores genéticos utilizados en este estudio se han replicado en investigaciones anteriores con diferentes poblaciones que han presentado un comportamiento suicida, reportándose una asociación positiva entre haplotipos *FKBP5* y el suicidio (Breen y cols., 2016; Leszczynska-Rodziewicz y cols., 2014; Roy y cols., 2010b).

Varios autores reportan que la expresión de este gen es moderada por variantes genéticas que forman parte de haplotipos que suele etiquetarse con rs3800373,

rs9296158, rs1360780 y rs9470080 abarcando todo el locus *FKBP5* (Binder y cols., 2004; Klengel y cols., 2013).

Figura 9

Modelo que ejemplifica el papel que juega el polimorfismo rs3800373 como factor de protección para el intento de suicidio



Nota. GR: Receptor de glucocorticoides. ER: Receptor de estrógenos.

Los SNP's *FKBP5* están asociados con alteraciones en la función y estructura del cerebro que afectan el comportamiento, particularmente en las regiones cerebrales

asociadas con el procesamiento emocional, el aprendizaje, la memoria y la inhibición (amígdala y el hipocampo) (Córdova-Palomera y cols., 2017; Zannas y cols., 2016).

7.2. Análisis *in silico*

FKBP51 participa en diversas vías de señalización relacionadas con la autofagia, la función inmune, el crecimiento celular, la apoptosis, la dinámica del citoesqueleto, el metabolismo y cáncer (Hähle y cols., 2019; Li y cols., 2020): Esta proteína se considera relevante para la salud y el desarrollo de enfermedades (Häusl y cols., 2019).

El análisis *in silico* indicó que las variantes Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp, Leu81Ile y Lys58Glu tienen efectos perjudiciales sobre la estructura y/o función de la proteína. Primero, el aminoácido Trp de la variante Arg154Trp se localiza en la superficie de la proteína, por lo tanto, la presencia de este cambio puede alterar las interacciones de FKBP51 con otras moléculas. Segundo, la variante Thr127Ser genera un residuo más pequeño que se encuentra ubicado dentro del dominio FK1, alterando este dominio y posiblemente bloqueando su función. Thr127Ala y Lys58Glu crean condiciones desestabilizadoras similares en la proteína debido a que los residuos mutados son más pequeños e hidrófobos, lo que podría alterar la función de la proteína e interrumpir la interacción con otras proteínas. La sustitución de Ser124Trp genera un residuo más grande, debido a su localización, altera las interacciones con otras moléculas. Finalmente, la isoleucina en la posición 81 (Leu81Ile) no genera cambios estructurales en FKBP51.

Las variantes identificadas en el presente trabajo son consideradas patológicas, se localizan en regiones conservadas evolutivamente, disminuyen la estabilidad de la proteína y se localizan en sitios de modificación post-traducciona (Arg154, Leu81 y Lys58). Los SNP's de sentido erróneo dan como resultado la sustitución de aminoácidos y por consiguiente cambios en el tamaño, la carga y la hidrofobicidad de los aminoácidos, lo que puede alterar el plegamiento y la interacción de la proteína (Zhang y cols., 2020). Estos cambios asociados a los SNP's conducirían a la pérdida de interacciones o alteraciones en la estabilidad de la proteína. La estabilidad es fundamental para su función biológica, actividad y regulación. El plegamiento incorrecto y la disminución de la estabilidad son las principales consecuencias de las variantes implicadas en el desarrollo de enfermedades (Duan y cols., 2020).

En los últimos años, el uso de herramientas *in silico* para predecir SNP's perjudiciales o dañinos es un enfoque eficiente que requiere menos tiempo y costo que los procedimientos experimentales (Kumar y cols., 2014; Mah y cols., 2011) . Sin embargo, los SNP's de sentido erróneo identificados en este trabajo, son candidatos para experimentos posteriores enfocados a explorar el papel biológico, funcional y su posible participación en el comportamiento suicida.

7.3. Limitaciones del estudio

7.3.1. Estudio de asociación genética

Primero, el tamaño de la muestra podría ser considerado como pequeño, sin embargo, en México la prevalencia del comportamiento suicida es alta, solo unas pocas personas aceptan participar en estos tipos de estudio; esta podría ser la razón

por la cual otros estudios en población mexicana se han realizado con grupos que incluyen alrededor de 166 casos y 235 controles (Genis-Mendoza y cols., 2017; Molina-Guzman y cols., 2017; Sarmiento-Hernandez y cols., 2019).

Finalmente, este estudio podría reflejar solo las características genéticas de pacientes de dos regiones de México. Por lo tanto, se debe considerar un estudio multicéntrico que incluya pacientes de otras regiones del país.

7.3.2. Análisis *in silico*

Los SNP's de sentido erróneo identificados en este trabajo, requieren ser analizados desde el enfoque biológico, es decir, a la fecha no se cuenta con estudios que hayan reportado su participación en el desarrollo de alguna enfermedad, por lo tanto, puede haber errores de sensibilidad y especificidad en los mecanismos predichos detrás de cada SNP.

8. Conclusiones

Los resultados sugieren que polimorfismos en el gen *FKBP5* se encuentran asociados con el riesgo de un intento de suicidio en la población mexicana.

El alelo T del polimorfismo rs1360780 se sugiere como un factor de riesgo, mientras que el alelo C del polimorfismo rs3800373 y el haplotipo A-C-T-A-C pueden ser factores de protección para el intento de suicidio.

Los alelos *FKBP5* podrían indicar alteraciones en la regulación genética inducida por el estrés, proponiéndose tener efectos importantes en el comportamiento suicida.

Finalmente, el análisis *in silico* indicó que las variantes Arg154Trp, Thr127Ser, Thr127Ala, Ser124Trp, Leu81Ile y Lys58Glu podrían afectar la estabilidad, estructura y función de la proteína FKBP51.

9. Perspectivas

1. Una de las limitantes del presente estudio fue el tamaño de la población, por lo que se propone ampliar el tamaño de la muestra e incluir una muestra clínicamente caracterizada, es decir, incluir datos sobre el historial clínico del paciente y aplicar escalas enfocadas en eventos estresantes y/o traumáticos.
2. Es importante medir los niveles de cortisol y de expresión del gen *FKBP5* con la finalidad de analizar su asociación con determinado genotipo o los alelos reportados en el presente trabajo.
3. Sugerimos medir los niveles de andrógenos y estrógenos con la finalidad de analizar si hay relación con los niveles de expresión de *FKBP5* y de cortisol.
4. Para explorar la participación de miARN's y del polimorfismo rs3800373 en la regulación de la expresión de *FKBP5*, es importante llevar a cabo construcciones reporteras en las cuales sea posible clonar la secuencia que contenga el polimorfismo rs3800373 del 3'UTR, es decir, los sitios de unión miARN putativos. Células que sobreexpresen el miARN de interés serán co-transfectadas con el plásmido reportero y se cuantificará el nivel de expresión del gen reportero.

5. Finalmente, se sugiere explorar el papel que juegan las variantes predichas de manera *in silico* en el desarrollo del suicidio mediante un estudio caso-control considerando los puntos anteriores.

10. Referencias

- Agarwal, V., Bell, G.W., Nam, J.W., Bartel, D.P. (2015). Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*, 4.
- Al-Othman, N., Ahram, M., Alqaraleh, M. (2020). Role of androgen and microRNA in triple-negative breast cancer. *Breast Dis*, 39 (1), 15-27.
- Arnone, D. (2020). FK506 binding protein 5 (FKBP5) gene polymorphisms and their relationship with pharmacological response in bipolar disorders. *Braz J Psychiatry*.
- Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health*, 15 (7).
- Barzilay, S., Apter, A. (2014). Psychological models of suicide. *Archives of suicide research : official journal of the International Academy for Suicide Research*, 18 (4), 295-312.
- Batrinou, M.L. (2012). Testosterone and aggressive behavior in man. *Int J Endocrinol Metab*, 10 (3), 563-568.
- Binder, E.B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, S186-195.
- Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Putz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Kunzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Kohnlein, O., Dabitz, H., Bruckl, T., Muller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Lohmussaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F., Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*, 36 (12), 1319-1325.
- Borges, G., Nock, M.K., Haro Abad, J.M., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., Andrade, L.H., Angermeyer, M.C., Beautrais, A., Bromet, E., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., Florescu, S., Gureje, O., Hu, C., Karam, E.G., Kovess-

- Masfety, V., Lee, S., Levinson, D., Medina-Mora, M.E., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sagar, R., Tomov, T., Uda, H., Williams, D.R., Kessler, R.C. (2010). Twelve-month prevalence of and risk factors for suicide attempts in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *J Clin Psychiatry*, 71 (12), 1617-1628.
- Breen, M.E., Gaynor, S.C., Monson, E.T., de Klerk, K., Parsons, M.G., Braun, T.A., DeLuca, A.P., Zandi, P.P., Potash, J.B., Willour, V.L. (2016). Targeted Sequencing of FKBP5 in Suicide Attempters with Bipolar Disorder. *PLoS One*, 11 (12), e0169158.
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L., Keller, M. (2010a). Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *The American journal of psychiatry*, 167 (2), 190-197.
- Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L., Keller, M. (2010b). Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*, 167 (2), 190-197.
- Buchmann, A.F., Holz, N., Boecker, R., Blomeyer, D., Rietschel, M., Witt, S.H., Schmidt, M.H., Esser, G., Banaschewski, T., Brandeis, D., Zimmermann, U.S., Laucht, M. (2014). Moderating role of FKBP5 genotype in the impact of childhood adversity on cortisol stress response during adulthood. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 (6), 837-845.
- Burke, T.A., Hamilton, J.L., Ammerman, B.A., Stange, J.P., Alloy, L.B. (2016). Suicide risk characteristics among aborted, interrupted, and actual suicide attempters. *Psychiatry research*, 242, 357-364.
- Castro-Vale, I., Carvalho, D. (2020). The Pathways between Cortisol-Related Regulation Genes and PTSD Psychotherapy. *Healthcare (Basel)*, 8 (4).

- Chatzittofis, A., Nordström, P., Hellström, C., Arver, S., Åsberg, M., Jokinen, J. (2013). CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*, 23 (10), 1280-1287.
- Córdova-Palomera, A., de Reus, M.A., Fatjó-Vilas, M., Falcón, C., Bargalló, N., van den Heuvel, M.P., Fañanás, L. (2017). FKBP5 modulates the hippocampal connectivity deficits in depression: a study in twins. *Brain Imaging Behav*, 11 (1), 62-75.
- Criado-Marrero, M., Rein, T., Binder, E.B., Porter, J.T., Koren, J., 3rd, Blair, L.J. (2018). Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases. 373 (1738).
- da Graca Cantarelli, M., Nardin, P., Buffon, A., Eidt, M.C., Antonio Godoy, L., Fernandes, B.S., Goncalves, C.A. (2015). Serum triglycerides, but not cholesterol or leptin, are decreased in suicide attempters with mood disorders. *J Affect Disord*, 172, 403-409.
- De Luca, V., Tharmalingam, S., Zai, C., Potapova, N., Strauss, J., Vincent, J., Kennedy, J.L. (2010). Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 24 (5), 677-682.
- DeMorrow, S. (2018). Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 19 (4), 986.
- Duan, J., Lupyan, D., Wang, L. (2020). Improving the Accuracy of Protein Thermostability Predictions for Single Point Mutations. *Biophys J*, 119 (1), 115-127.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Monreal-Ortiz, J.A., Fattah, S., Champeval, C., Schulz, P., Macher, J.P. (2006). Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (7), 876-888.
- Dwivedi, Y., Pandey, G.N. (2011). Elucidating biological risk factors in suicide: role of protein kinase A. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (4), 831-841.
- Fazel, S., Runeson, B. (2020). Suicide. *N Engl J Med*, 382 (3), 266-274.

- Fernandez-Nino, J.A., Astudillo-Garcia, C.I., Bojorquez-Chapela, I., Morales-Carmona, E., Montoya-Rodriguez, A.A., Palacio-Mejia, L.S. (2016). The Mexican Cycle of Suicide: A National Analysis of Seasonality, 2000-2013. *PLoS One*, 11 (1), e0146495.
- Fries, G.R., Gassen, N.C., Rein, T. (2017). The FKBP51 Glucocorticoid Receptor Co-Chaperone: Regulation, Function, and Implications in Health and Disease. 18 (12).
- Fudalej, S., Kopera, M., Wolynczyk-Gmaj, D., Fudalej, M., Krajewski, P., Wasilewska, K., Szymanski, K., Chojnicka, I., Podgorska, A., Wojnar, M., Ploski, R. (2015). Association between FKBP5 Functional Polymorphisms and Completed Suicide. *Neuropsychobiology*, 72 (2), 126-131.
- Galat, A. (2004). A note on clustering the functionally-related paralogues and orthologues of proteins: a case of the FK506-binding proteins (FKBPs). *Computational biology and chemistry*, 28 (2), 129-140.
- 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.
- Hähle, A., Merz, S., Meyners, C., Hausch, F. (2019). The Many Faces of FKBP51. *Biomolecules*, 9 (1).
- Häusl, A.S., Balsevich, G., Gassen, N.C., Schmidt, M.V. (2019). Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Mol Metab*, 29, 170-181.
- He, L., Hannon, G.J. (2004). MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*, 5 (7), 522-531.
- Hernandez-Alvarado, M.M., Gonzalez-Castro, T.B., Tovilla-Zarate, C.A., Fresan, A., Juarez-Rojop, I.E., Lopez-Narvaez, M.L., Villar-Soto, M., Genis-Mendoza, A. (2016). Increase in Suicide Rates by Hanging in the Population of Tabasco, Mexico between 2003 and 2012. *Int J Environ Res Public Health*, 13 (6).

- Hernández-Díaz, Y., González-Castro, T.B., Tovilla-Zárate, C.A., Juárez-Rojop, I.E., López-Narváez, M.L., Pérez-Hernández, N., Rodríguez-Pérez, J.M., Genis-Mendoza, A.D. (2019). Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study. *Psychiatry Res*, 271, 658-668.
- Hohne, N., Poidinger, M., Merz, F., Pfister, H., Bruckl, T., Zimmermann, P., Uhr, M., Holsboer, F., Ising, M. (2014). FKBP5 genotype-dependent DNA methylation and mRNA regulation after psychosocial stress in remitted depression and healthy controls. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18 (4).
- INEGI. (2019). "Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio (10 de septiembre)" https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/suicidio_s2019_Nal.pdf.
- Keller-Wood, M. (2015). Hypothalamic-Pituitary--Adrenal Axis-Feedback Control. *Comprehensive Physiology*, 5 (3), 1161-1182.
- Kinouchi, S., Iga, J.-I., Ueno, S.-I., Yamauchi, K., Numata, S., Song, H., Sumitani, S., Shibuya-Tayoshi, S., Haku, M., Yasui, T., Irahara, M., Morita, K., Rokutan, K., Ohmori, T. (2008). FKBP5, SERT and COMT mRNA expressions in the peripheral leukocytes during menstruation cycle in healthy reproductive females. *Neuroscience letters*, 434 (1), 124-128.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J.C., Pariante, C.M., Pace, T.W., Mercer, K.B., Mayberg, H.S., Bradley, B., Nemeroff, C.B., Holsboer, F., Heim, C.M., Ressler, K.J., Rein, T., Binder, E.B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*, 16 (1), 33-41.
- Kölvés, K., Barker, E., De Leo, D. (2015). Allergies and suicidal behaviors: a systematic literature review. *Allergy and asthma proceedings*, 36 (6), 433-438.
- Kumar, A., Rajendran, V., Sethumadhavan, R., Shukla, P., Tiwari, S., Purohit, R. (2014). Computational SNP analysis: current approaches and future prospects. *Cell Biochem Biophys*, 68 (2), 233-239.

- Kye, S.-Y., Park, K. (2017). Suicidal ideation and suicidal attempts among adults with chronic diseases: A cross-sectional study. *Comprehensive psychiatry*, 73, 160-167.
- Leitwein, M., Duranton, M., Rougemont, Q., Gagnaire, P.A., Bernatchez, L. (2020). Using Haplotype Information for Conservation Genomics. *Trends Ecol Evol*, 35 (3), 245-258.
- Leszczynska-Rodziewicz, A., Szczepankiewicz, A., Narozna, B., Skibinska, M., Pawlak, J., Dmitrzak-Weglarz, M., Hauser, J. (2014). Possible association between haplotypes of the FKBP5 gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 243-248.
- Li, H., Jiao, Y.L., Zhou, R.F., Liu, S., Cui, B., Wang, L.C., Liu, X.W., Zhao, Y.R. (2020). FKBP51 acts as a biomarker of early metastasis and is related to carmustine sensitivity in human glioma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24 (17), 8918-8930.
- Linnstaedt, S.D., Riker, K.D., Rueckeis, C.A., Kutchko, K.M., Lackey, L., McCarthy, K.R., Tsai, Y.H., Parker, J.S., Kurz, M.C., Hendry, P.L., Lewandowski, C., Datner, E., Pearson, C., O'Neil, B., Domeier, R., Kaushik, S., Laederach, A., McLean, S.A. (2018). A Functional riboSNitch in the 3' Untranslated Region of FKBP5 Alters MicroRNA-320a Binding Efficiency and Mediates Vulnerability to Chronic Post-Traumatic Pain. *J Neurosci*, 38 (39), 8407-8420.
- Liu, R.T., Miller, I. (2014). Life events and suicidal ideation and behavior: a systematic review. *Clinical psychology review*, 34 (3), 181-192.
- Mah, J.T., Low, E.S., Lee, E. (2011). In silico SNP analysis and bioinformatics tools: a review of the state of the art to aid drug discovery. *Drug Discov Today*, 16 (17-18), 800-809.
- Matosin, N., Halldorsdottir, T., Binder, E.B. (2018). Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model. *Biol Psychiatry*, 83 (10), 821-830.
- Mihaljevic, M., Zeljic, K., Soldatovic, I., Andric, S., Mirjanic, T., Richards, A., Mantripragada, K., Pekmezovic, T., Novakovic, I., Maric, N.P. (2016). The

- emerging role of the FKBP5 gene polymorphisms in vulnerability-stress model of schizophrenia: further evidence from a Serbian population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Miller, W.L. (2018). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Hormone research in paediatrics*, 89 (4), 212-223.
- Molina-Guzman, G., Gonzalez-Castro, T.B., Hernandez Diaz, Y., Tovilla-Zarate, C.A., Juarez-Rojop, I.E., Guzman-Priego, C.G., Genis, A., Pool Garcia, S., Lopez-Narvaez, M.L., Rodriguez-Perez, J.M. (2017). Gender differences in the association between HTR2C gene variants and suicidal behavior in a Mexican population: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 559-566.
- Nock, M.K., Borges, G., Bromet, E.J., Alonso, J., Angermeyer, M., Beautrais, A., Bruffaerts, R., Chiu, W.T., de Girolamo, G., Gluzman, S., de Graaf, R., Gureje, O., Haro, J.M., Huang, Y., Karam, E., Kessler, R.C., Lepine, J.P., Levinson, D., Medina-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Williams, D. (2008a). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry*, 192 (2), 98-105.
- Nock, M.K., Borges, G., Bromet, E.J., Cha, C.B., Kessler, R.C., Lee, S. (2008b). Suicide and suicidal behavior. *Epidemiologic reviews*, 30 (1), 133-154.
- Nock, M.K., Hwang, I., Sampson, N., Kessler, R.C., Angermeyer, M., Beautrais, A., Borges, G., Bromet, E., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J.M., Hu, C., Huang, Y., Karam, E.G., Kawakami, N., Kovess, V., Levinson, D., Posada-Villa, J., Sagar, R., Tomov, T., Viana, M.C., Williams, D.R. (2009). Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med*, 6 (8), e1000123.
- Olivier, M. (2003). A haplotype map of the human genome. *Physiol Genomics*, 13 (1), 3-9.
- Organization, W.H. (2014). Preventing Suicide: A Global Imperative. World Health Organization: Geneva, Switzerland.

- Pan, L.A., Hassel, S., Segreti, A.M., Nau, S.A., Brent, D.A., Phillips, M.L. (2013). Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychol Med*, 43 (10), 2129-2142.
- Pelleymounter, L.L., Moon, I., Johnson, J.A., Laederach, A., Halvorsen, M., Eckloff, B., Abo, R., Rossetti, S. (2011). A novel application of pattern recognition for accurate SNP and indel discovery from high-throughput data: targeted resequencing of the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 in a Caucasian population. *Molecular genetics and metabolism*, 104 (4), 457-469.
- Pivac, N., Pregelj, P., Nikolac, M., Zupanc, T., Nedic, G., Muck Seler, D., Videtic Paska, A. (2011). The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. *Genes Brain Behav*, 10 (5), 565-569.
- Qiu, B., Luczak, S.E., Wall, T.L., Kirchhoff, A.M., Xu, Y., Eng, M.Y., Stewart, R.B., Shou, W., Boehm, S.L., Chester, J.A., Yong, W., Liang, T. (2016). The FKBP5 Gene Affects Alcohol Drinking in Knockout Mice and Is Implicated in Alcohol Drinking in Humans. *International journal of molecular sciences*, 17 (8), 1271.
- Ramamoorthy, S., Cidlowski, J.A. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 42 (1), 15-31, vii.
- Ramírez-Bello, J., Vargas-Alarcón, G., Tovilla-Zárate, C., Fragoso, J.M. (2013). Single nucleotide polymorphisms (SNPs): functional implications of regulatory-SNP (rSNP) and structural RNA (srSNPs) in complex diseases. *Gaceta medica de Mexico*, 149 (2), 220-228.
- Roy, A., Gorodetsky, E., Yuan, Q., Goldman, D., Enoch, M.-A. (2010a). Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35 (8), 1674-1683.
- Roy, A., Gorodetsky, E., Yuan, Q., Goldman, D., Enoch, M.A. (2010b). Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology*, 35 (8), 1674-1683.

- Roy, A., Hodgkinson, C.A., Deluca, V., Goldman, D., Enoch, M.A. (2012). Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*, 46 (1), 72-79.
- Sarmiento-Hernandez, E.I., Ulloa-Flores, R.E., Camarena-Medellin, B., Sanabrais-Jimenez, M.A., Aguilar-Garcia, A., Hernandez-Munoz, S. (2019). Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*, 47 (1), 1-6.
- Soreff, S.M., Basit, H., Attia, F.N., 2020. Suicide Risk, StatPearls. StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL).
- Stefansson, J., Chatzittofis, A., Nordström, P., Arver, S., Åsberg, M., Jokinen, J. (2016). CSF and plasma testosterone in attempted suicide. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 1-6.
- Sublette, M.E. (2020). Lipids and Suicide Risk. *Curr Top Behav Neurosci*.
- Suda, A., Kawanishi, C., Kishida, I., Sato, R., Yamada, T., Nakagawa, M., Hasegawa, H., Kato, D., Furuno, T., Hirayasu, Y. (2009). Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population. *Neuropsychobiology*, 59 (2), 130-134.
- Sudol, K., Mann, J.J. (2017). Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Current psychiatry reports*, 19 (6), 31-31.
- Supriyanto, I., Sasada, T., Fukutake, M., Asano, M., Ueno, Y., Nagasaki, Y., Shirakawa, O., Hishimoto, A. (2011). Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 (1), 252-256.
- Turecki, G., Brent, D.A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. *Lancet (London, England)*, 387 (10024), 1227-1239.
- Volk, N., Pape, J.C., Engel, M., Zannas, A.S., Cattaneo, N., Cattaneo, A., Binder, E.B., Chen, A. (2016). Amygdalar MicroRNA-15a Is Essential for Coping with Chronic Stress. *Cell Rep*, 17 (7), 1882-1891.

- Vrtačnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrač, S., Marc, J. (2014). The many faces of estrogen signaling. *Biochem Med (Zagreb)*, 24 (3), 329-342.
- Wanke, K.A., Devanna, P., Vernes, S.C. (2018). Understanding Neurodevelopmental Disorders: The Promise of Regulatory Variation in the 3'UTRome. *Biol Psychiatry*, 83 (7), 548-557.
- Wasserman, D., Wasserman, J., Sokolowski, M. (2010). Genetics of HPA-axis, depression and suicidality. *Eur Psychiatry*, 25 (5), 278-280.
- Watkins, L.E., Han, S., Harpaz-Rotem, I., Mota, N.P., Southwick, S.M., Krystal, J.H., Gelernter, J., Pietrzak, R.H. (2016). FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology*, 69, 98-105.
- Wu, Y., Shen, B., Liao, J., Li, Y., Zilioli, S., Li, H. (2020). Single dose testosterone administration increases impulsivity in the intertemporal choice task among healthy males. *Horm Behav*, 118, 104634.
- Yeo, S., Enoch, M.A., Gorodetsky, E., Akhtar, L., Schuebel, K., Roy, A., Goldman, D. (2017a). The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes Brain Behav*, 16 (2), 223-232.
- Yeo, S., Enoch, M.A., Gorodetsky, E., Akhtar, L., Schuebel, K., Roy, A., Goldman, D. (2017b). The influence of FKBP5 genotype on expression of FKBP5 and other glucocorticoid-regulated genes, dependent on trauma exposure. *Genes, brain, and behavior*, 16 (2), 223-232.
- Zannas, A.S., Binder, E.B. (2014). Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav*, 13 (1), 25-37.
- Zannas, A.S., Wiechmann, T., Gassen, N.C., Binder, E.B. (2016). Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology*, 41 (1), 261-274.
- Zhang, M., Huang, C., Wang, Z., Lv, H., Li, X. (2020). In silico analysis of non-synonymous single nucleotide polymorphisms (nsSNPs) in the human GJA3 gene associated with congenital cataract. *BMC Mol Cell Biol*, 21 (1), 12.

- Zheng, D., Sabbagh, J.J., Blair, L.J., Darling, A.L., Wen, X., Dickey, C.A. (2016). MicroRNA-511 Binds to FKBP5 mRNA, Which Encodes a Chaperone Protein, and Regulates Neuronal Differentiation. *J Biol Chem*, 291 (34), 17897-17906.
- Zobel, A., Schuhmacher, A., Jessen, F., Hofels, S., von Widdern, O., Metten, M., Pfeiffer, U., Hanses, C., Becker, T., Rietschel, M., Scheef, L., Block, W., Schild, H.H., Maier, W., Schwab, S.G. (2010). DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 (5), 649-660.

11. Anexos

1. Publicación de artículos derivados del proyecto doctoral.

Autores	Año	Titulo
Yazmín Hernández-Díaz, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez, Alma Delia Genis-Mendoza.	2020	Association between polymorphisms of FKBP5 gene and suicide attempt in a Mexican population: a case-control study
Yazmín Hernández-Díaz, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez, Alma Delia Genis-Mendoza.	2019	Association between FKBP5 polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study
Yazmín Hernández-Díaz, Isela Esther Juárez-Rojop, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, María Lilia López-Narváez, Alma Delia Genis-Mendoza.	En proceso de revisión	In silico identification of high-risk SNP's in immunophilin FK506 binding protein 51: A functional and structural impact study



Association between polymorphisms of *FKBP5* gene and suicide attempt in a Mexican population: A case-control study

Yazmín Hernández-Díaz^{a,b}, Thelma Beatriz González-Castro^a, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{c,*}, Isela Esther Juárez-Rojop^a, María Lilia López-Narváez^d, Nonanzit Pérez-Hernández^e, José Manuel Rodríguez-Pérez^e, Alma Delia Genis-Mendoza^{f,*}

^a División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico

^b División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco, Mexico

^c División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, Mexico

^d Hospital General de Yajalón, Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, Mexico

^e Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, Mexico

^f Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:
Suicide attempt
Gene
Association
Polymorphism
Risk allele

ABSTRACT

Five polymorphisms (rs4713916, rs4713902, rs1360780, rs9296158 and rs3800373) of *FKBP5* gene were analyzed in a case-control study comprising 423 Mexican individuals (146 individuals with suicide attempt and 277 controls). The SNP's were genotyped using the TaqMan-allelic assay. Genotype and allele frequencies were compared between the two groups, then the association between *FKBP5* gene polymorphisms and suicide attempt was analyzed. We found a significant association of rs1360780 T minor allele (All, OR = 1.80, 95 % CI = 1.35–2.41, P = 0.0005; Males, OR = 2.25, 95 % CI = 1.44–3.50, P = 0.0002) as a suicide behavior risk factor. Conversely, rs3800373 C minor allele (All, OR = 0.61, 95 % CI = 0.46–0.83; P = 0.0013; Females, OR = 0.33, 95 % CI = 0.22–0.50; P = 0.0001) and the A-C-T-A-C haplotype (OR = 0.06, 95 % CI = 0.01–0.36; P = 0.002) were significantly associated as protective factors. No association was observed with the other SNP's. Our study suggests that SNP's in *FKBP5* gene contribute to suicide behavior pathogenesis.

1. Introduction

Suicide behavior is a major health problem worldwide. It has been suggested that there are almost one million deaths by suicide in the world per year. However, it should be noted that suicide rates vary depending on the geographic region. For example, the Eastern Mediterranean region has a suicide rate of 3.8, in the African region is 8.8, the Americas 9.6, the Western Pacific region 10.8, in the South East Asia is 12.9, while that in Europe is 14.1 per 100,000 inhabitants (Bachmann, 2018). Nowadays, it has been observed that suicide behavior also differs by gender. Men are highly likely to use more lethal methods when attempting suicide than the methods used by women (Bridge et al., 2006; Nock et al., 2008); nevertheless, more women attempt suicide than men, what is known as the gender paradox of suicide behavior.

The etiology of suicide behavior has not been fully described. It has

been suggested that cortisol secretion alterations are causally related to the development of suicide behavior (Velders et al., 2011). When stress is detected, the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis is activated, secreting cortisol as well as the FK506 binding protein 51 (FKBP51) (Zannas et al., 2016).

On the other hand, the FKBP51 is a 51 kDa protein encoded by *FKBP5* gene, which is located on the short arm of chromosome 6 (chromosome 6p21.31) and spans around 155 kb (Mahon et al., 2013). The FKBP51-bound glucocorticoid receptor (GR) complexes have low cortisol affinity with reduced nuclear translocation@ the *FKBP5* gene is strongly upregulated by stress and this creates an ultrashort negative feedback loop of cortisol release and thus prolonged elevations of cortisol following a stressor. This maladaptive prolonged stress response may render individuals to be more vulnerable to suicide. On a circuit level, the upregulation of *FKBP5* gene impacts the structure and brain

* Corresponding authors.

E-mail addresses: yazmin.hdez.diaz@gmail.com (Y. Hernández-Díaz), thelma.glez.castro@gmail.com (T.B. González-Castro), alfonso.tovillaz@yahoo.com.mx (C.A. Tovilla-Zárate), iselajuarezrojop@hotmail.com (I.E. Juárez-Rojop), dralilialonar@yahoo.com.mx (M.L. López-Narváez), unicanona@yahoo.com.mx (N. Pérez-Hernández), josemanuel.rodriguezperez@yahoo.com.mx (J.M. Rodríguez-Pérez), adgenis@inmegen.gob.mx (A.D. Genis-Mendoza).

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.11.002>

Received 11 June 2020; Received in revised form 22 October 2020; Accepted 2 November 2020

Available online 5 November 2020

0361-9230/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres

Association between *FKBP5* polymorphisms and depressive disorders or suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis study



Yazmin Hernández-Díaz^{a,b,c}, Thelma Beatriz González-Castro^{b,c},
 Carlos Alfonso Tovilla-Zárate^{b,c,*}, Isela Esther Juárez-Rojop^{a,c}, María Lilia López-Narváez^{d,c},
 Nonanzit Pérez-Hernández^{e,c}, José Manuel Rodríguez-Pérez^{e,c}, Alma Delia Genis-Mendoza^{f,c,**}

^a División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México

^b División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Tabasco, México

^c División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México

^d Hospital General de Yajalón, Secretaría de Salud, Yajalón, Chiapas, México

^e Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^f Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

ARTICLE INFO

Keywords:

Psychiatric disorder
 Genetic association
 Risk allele
 Single nucleotide polymorphisms
 Meta-analysis

ABSTRACT

Psychiatric disorders are complex polygenic diseases that show common genetic vulnerability. Several studies have investigated the association of polymorphisms of FK506 binding protein 51 (FKBP5) gene and depressive disorders or suicidal behavior, however, the results have been controversial and ambiguous. The aim of our study was to explore the role of the *FKBP5* gene variants (rs1360780, rs3800373 and rs4713916), in depressive disorders or suicidal behavior through a systematic review and a meta-analysis. The protocol number of the study is PROSPERO CRD42018089295. The meta-analysis included 12 studies. Odds ratios with 95% confidence intervals were used to evaluate the association and the publication bias was tested by Egger's test and funnel plot; heterogeneity was assessed by the Cochran's chi-square-based Q statistic test and the inconsistency index. Our results showed that the rs3800373 and rs4713916 were associated with an increased risk of depressive disorders when using the heterozygous and dominant models. In the stratified analysis by ethnicity, a significantly increased risk of depressive disorders was also observed for rs3800373 and rs4713916 in Caucasians. When we analyzed suicidal behavior, we found a significant association with the rs1360780 of *FKBP5* and suicidal behavior risk in the overall population and rs3800373 in completed suicide subgroup. Existing evidence indicates that the polymorphisms of *FKBP5* gene are associated with risk of depressive disorders and suicidal behavior. Future studies with larger sample sizes will be necessary to confirm the present results.

1. Introduction

Genetics contribute to the susceptibility of most psychiatric conditions, therefore the study and understanding of genetic factors is rapidly increasing. Depression is a common disabling psychiatric disorder that has serious repercussions for the individual, his/her family, workplace, and society in general. This disease usually appears with typical symptoms, more covertly but often including nervousness, irritability, sleeping problems and decreased energy (Cameron et al., 2014; Criado-Marrero et al., 2018). While suicide behavior is highly prevalent among patients with depression (Ponsoni et al., 2018). Suicide behavior is a general term encompassing any suicidal thought or action (planning or

actions that go from non-fatal attempts to attempts that result in death); highly complex and multifaceted in which the causes are not fully understood. A possible mechanism that has been proposed, is the dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity (Barzilay and Apter, 2014). Cortisol binding to glucocorticoid receptor (GR) as well as GR sensitivity are inhibited by FK506 binding protein 51 (FKBP51) (Binder, 2009). The FKBP51 interaction with the central chaperone heat shock protein (Hsp) 90, competes with other proteins for access to the Hsp90-GR heterocomplex and interferes with the activity of GR-stimulatory factors (Schulke et al., 2010; Touma et al., 2011).

The *FKBP5* gene which encodes the FK506 binding protein 51, has received increasing attention in relation to suicidal behavior. In

* Corresponding author at: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, México

** Corresponding author at: Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

E-mail addresses: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx, alfonso_tovillaz@hotmail.com (C.A. Tovilla-Zárate), adgenis@inmegen.gob.mx (A.D. Genis-Mendoza).

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.066>

Received 3 May 2018; Received in revised form 8 October 2018; Accepted 10 December 2018

Available online 10 December 2018

0165-1781/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

2. Publicación de artículos durante el periodo 2018-2020.

Autores	Año	Titulo
<p>Juan Pablo Sánchez de la Cruz, Ana Fresán, Diana Laura González Morales, María Lilia López-Narváez, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Sherezada Pool-García, Isela Juárez-Rojop, Yazmín Hernández-Díaz, Thelma Beatriz González-Castro, María de Lourdes Vera-Campos, Patricia Velázquez-Sánchez.</p>	2018	<p>Validation of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in Mexican Psychiatric Patients.</p>
<p>Alma Genis-Mendoza, Ileana Gallegos-Silva, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Lilia López-Narváez, Thelma Beatriz González-Castro, Yazmín Hernández-Díaz, Mavil López-Casamichana, Humberto Nicolini, Sandra Morales-Mulia.</p>		<p>Comparative Analysis of Gene Expression Profiles Involved in Calcium Signaling Pathways Using the NLVH Animal Model of Schizophrenia.</p>
<p>Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Isela Esther Juárez-Rojop, Yazmín Hernández-Díaz, María Lilia López-Narváez, Candelario Rodríguez-Pérez, Yahaira Karina González-Hernández, Miguel Ángel Ramos-Méndez.</p>		<p>PON2 and PPARG polymorphisms as biomarkers of risk for coronary heart disease.</p>
<p>Thelma Beatriz González-Castro, Yazmín Hernández-Díaz, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Julian Ramírez-Bello, Nonanzit Pérez-Hernández, Alma Delia Genis-Mendoza, Ana Fresan, Crystell Guadalupe Guzmán-Priego.</p>		<p>The role of COMT gene Val108/158Met polymorphism in suicidal behavior: systematic review and updated meta-analysis.</p>

Tania Guadalupe Gómez-Peralta, Thelma Beatriz González-Castro, Ana Fresan, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, Mario Villar-Soto, **Yazmín Hernández-Díaz**, María Lilia López-Narváez, Jorge L Ble-Castillo, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez.

Pedro I Arias Vázquez, Rosa G Castillo Avila, Mayra Del C Dominguez Zentella, **Yazmín Hernández-Díaz**, Thelma B González-Castro, Carlos A Tovilla-Zárate, Isela E Juárez-Rojop, María L López-Narváez, Ana Frésan.

Isela Esther Juárez-Rojop, Carlos Mario Fortuny-Falconi, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Mario Villar-Soto, Ester Rodríguez Sanchez, **Yazmín Hernández-Díaz**, María Lilia López-Narvaez, Jorge L Ble-Castillo, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez.

Anayelly Solis-Medina, José Jaime Martínez-Magaña, Valeria Quintanar-Jurado, Ileana Gallegos-Silva, Isela E Juárez-Rojop, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Juan C Díaz-Zagoya, **Yazmín Hernández-Díaz**, Thelma Beatriz González-Castro, María Lilia López-Narváez, Alma Delia Genis-Mendoza, Humberto Nicolini.

Crystell Guzmán-García, Oscar Flores- 2019 Barrientos, Isela Juárez-Rojop, Julio Robledo-Pascual, Manuel Baños-González, Carlos Tovilla-Zárate, **Yazmín Hernández-Díaz**, Thelma González-Castro.

[Risk Factors and Prevalence of Suicide Attempt in Patients with Type 2 Diabetes in the Mexican Population.](#)

[Prevalence and correlations between suicide attempt, depression, substance use, and functionality among patients with limb amputations.](#)

[Association between reduced quality of life and depression in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study in a Mexican population.](#)

[Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats.](#)

[Abdominal Surgical Site Infection Incidence and Risk Factors in a Mexican Population.](#)

Erasmus Saucedo-Uribe, Alma Delia Genis-Mendoza, Adriana Díaz-Anzaldúa, José Jaime Martínez-Magaña, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Isela Juárez-Rojop, Nuria Lanzagorta, Michael Escamilla, Thelma Beatriz González-Castro, María Lilia López Narváez, **Yazmín Hernández-Díaz**, Humberto Nicolini.

Thelma Beatriz González-Castro, Ruben Blachman-Braun, **Yazmín Hernández-Díaz**, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Nonanzit Pérez-Hernández, Paulo Renato Marcelo Moscardi, Alireza Alam, Verónica Marusa Borgonio-Cuadra, Pedro A Reyes-López, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Rosalinda Posadas-Sánchez, Gilberto Vargas-Alarcón, José Manuel Rodríguez-Pérez.

Thelma Beatriz González-Castro, **Yazmín Hernández-Díaz**, Nonanzit Pérez-Hernández, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Ruben Blachman-Braun, Rosalinda Posadas-Sánchez, Gilberto Vargas-Alarcón, Esbeidy García-Flores, Benny Giovanni Cazarín-Santos, Verónica Marusa Borgonio-Cuadra, Pedro A Reyes-López, José Manuel Rodríguez-Pérez.

José Martínez-Magaña, Alma Genis-Mendoza, Carlos Tovilla-Zarate, Thelma González-Castro, Isela Esther Juárez-Rojop, **Yazmín Hernández-Díaz**, Angélica Martínez-Hernandez, Humberto García-Ortíz, Lorena Orozco, María López-Narváez, Humberto Nicolini.

[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.](#)

[Association of vitamin D receptor polymorphisms and nephrolithiasis: A meta-analysis.](#)

[Interleukin 6 \(rs1800795\) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects.](#)

[Association between APOE polymorphisms and lipid profile in Mexican Amerindian population.](#)

Pedro Iván Arias-Vázquez, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, **Yazmín Hernández-Díaz**, Thelma Beatriz González-Castro, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Deysi Yadira Bermudez-Ocaña, Hugo Adrián Barjau-Madrígal, Gabriela Legorreta-Ramírez.

Yazmín Hernández-Díaz, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, María Lilia López-Narváez, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez, Alma Delia Genis-Mendoza, Humberto Nicolini.

Juan Pablo Sánchez de la Cruz, Diana Laura González Morales, Thelma Beatriz González-Castro, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate, Isela Esther Juárez-Rojop, Lilia López-Narváez, **Yazmín Hernández-Díaz**, Jorge Luis Ble-Castillo, Nonanzit Pérez-Hernández, José Manuel Rodríguez-Pérez.

[Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis.](#)

[The role of peripheral cortisol levels in suicide behavior: A systematic review and meta-analysis of 30 studies.](#)

[Quality of life of Latin-American individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review.](#)