

GENÓMICA DEL SUICIDIO

Carlos Alfonso Tovilla Zárate
Isela Esther Juárez Rojo
Thelma Beatriz González Castro



GENÓMICA
DEL SUICIDIO

GENÓMICA DEL SUICIDIO

Carlos Alfonso Tovilla Zárate
Isela Esther Juárez Rojo
Thelma Beatriz González Castro



Universidad Juárez
Autónoma de Tabasco



LITO - GRAPO
S.A. de C.V.

MÉXICO, 2015



IMPRESO EN MÉXICO

Colima 35,
Tizapán,
01090 México, D.F.

Esta investigación, arbitrada por pares académicos, se privilegia con el aval de la institución coeditora.

Primera edición, abril del año 2015

© 2015 UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

© 2015 Por características tipográficas y de diseño editorial

Lito-Grapo, S.A. DE C.V.

Impreso en los talleres de Lito-Grapo, S.A. de C.V.

Derechos reservados conforme a la ley

ISBN Lito Grapo: 978-607-8341-14-6

ISBN UJAT: 978-607-606-216-6

Apoyo editorial: Francisco Morales Hoil

COLECCIÓN
CARLOS DÍAZ COLLER
Centro de investigación de ciencias médicas

JOSÉ MANUEL PIÑA GUTIÉRREZ

RECTOR

Queda prohibida la reproducción parcial o total, directa o indirecta del contenido de la presente obra, sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito de los editores, en términos de lo así previsto por la *Ley Federal del Derecho de Autor* y, en su caso, por los tratados internacionales aplicables.

Prólogo

Nos es grato presentarles este libro que trata sobre la genómica de la conducta suicida. Como profesionales de la salud, más de una ocasión atendemos pacientes que manifiestan esta conducta. De hecho, prevenir el intento de suicidio y el suicidio consumado es fundamental para la salud pública.

En esta obra, los autores presentan sus avances en investigación genómica. El principal grupo de estudio son sujetos de origen tabasqueño. Como se aprecia en la obra, los estudios están dirigidos a la prevención del suicidio consumado.

Los autores son profesores-investigadores de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Si bien, pertenecen a diferentes divisiones académicas, dan muestras del trabajo colaborativo dentro de la vida universitaria y con hospitales de la región entre ellos: el Hospital de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez" y el Hospital Regional de Comalcalco.

La trayectoria de ellos en la investigación científica en relación con la conducta suicida, es reconocida. Su primer trabajo en búsqueda de posibles marcadores bioquímicos en pacientes con intento de suicidio se realizó en 1995. La doctora Isela Juárez abrió brecha asociando los receptores plaquetarios a serotonina y el intento de suicidio. Hoy, este grupo de trabajo, puede sentirse satisfecho con la aportación científica que ha publicado en revistas científicas a nivel nacional e internacional, mismo que es expuesta a lo largo del presente libro.

La importancia de leer este libro radica en que conocerán el trabajo científico de más de una década de mano de los autores y de producción netamente mexicana con sabor a Tabasco.

Felicitaciones a los autores

Dr. Mario Villar Soto. Medico Psiquiatra. Secretario Particular del Subsecretario de Servicio de Salud.

Dra. María Lilia López Narváez. Medico Pediatra. Sistema Nacional de Investigadores Nivel I.

¿Por qué estudiar la conducta suicida?

Estimado lector, considero que el primer punto por considerar es definir el concepto de suicidio. Aclarar este punto es importante, dado que algunas personas sólo consideran suicidio cuando la persona completa el acto; pero cuando nos referimos a la conducta suicida, nos referimos a toda aquella conducta, generalmente consciente, que va encaminada hacia la autodestrucción (por acción u omisión) del propio sujeto, independiente de si puede comprobarse la intencionalidad y de si la persona sabe o no el móvil de su conducta suicida.

La conducta suicida se divide en tres grupos: a) los actos fatales o suicidio consumado; b) los intentos de suicidio altamente letales, aunque fallidos, con intención y planeación del suicidio; y c) los intentos de baja letalidad, generalmente asociados a una situación psicosocial crítica. Si bien, de alguna manera, es fácil clasificar la conducta suicida en general, éste no es un tema fácil de analizar, pues la angustia, el sufrimiento y la confusión llevan al individuo a elegir la muerte, afectando la salud mental de la comunidad a través de la huella que deja en los sobrevivientes.

Un aspecto que marca la pauta de por qué estudiar la conducta suicida es el número de suicidios presentes en la población mundial y en nuestro contexto. Éstos son datos alarmantes. En el mundo, un suicidio se completa cada 40 segundos. Al año se presenta aproximadamente un millón de muertes por suicidio. La Organización Mundial de la Salud estima que representa al menos 2 por ciento de las muertes en el mundo. Las personas de 75 años o mayores consuman el suicidio tres veces más que la población joven; sin embargo, en todo el orbe se está dando un aumento de suicidio entre jóvenes de 15 a 25 años de edad. Estimado lector, cuando

mencioné que los datos son alarmantes, hablaba en serio. Pero si usted me pregunta cuál es el panorama en los ámbitos nacional y local, la respuesta es la siguiente: En México, en comparación con otras regiones del mundo, de 1980 a 1999, el suicidio aumentó 90.3 por ciento en hombres y 25 por ciento en mujeres. Además, en el periodo de 1990 a 2000, el incremento fue de 150 por ciento en la población joven. El suicidio es la segunda causa de muerte entre los jóvenes en México. De la población entre 14 y 19 años, 47 por ciento tiene ideas suicidas. Realmente tienen que realizarse esfuerzos para entender esta patología, así como para prevenirla y diagnosticarla a fin de evitar su crecimiento.

En relación con Tabasco, para 1990 el estado ocupaba el primer lugar nacional de suicidio consumado en hombres y mujeres; sin embargo, para 2007, es decir, 17 años después, Tabasco se situaba como el segundo estado con mayor número de suicidios consumados en hombres y en el cuarto lugar en mujeres, sin mencionar los intentos de suicidio y la ideación suicida.

Estimado lector, estos datos nos dejan ver una urgente necesidad de estudiar la conducta suicida en general y en particular en el estado de Tabasco. Existen varios estudios que se han desarrollado para entender qué favorece estas condiciones. De esa manera, se observan algunos factores de riesgo; destaca la presencia de enfermedades psiquiátricas, como trastornos de ansiedad, depresión, abuso de sustancias (alcoholismo y drogadicción), trastornos de la personalidad, esquizofrenia y trastorno de pánico. De igual manera, el estado civil, estar desempleado, historias de maltrato, abuso infantil y padecer alguna enfermedad neurológica son factores identificados como de riesgo; sin embargo, estos eventos no explican en su totalidad la conducta suicida. En consecuencia, al suicidio se le considera un evento multifactorial en el que participan factores sociales, biológicos, individuales y ambientales, por lo que se sugiere que factores biológicos, como la vulnerabilidad genética, pudieran estar participando en la determinación de la conducta suicida.

Por otro lado, estudios histológicos y farmacológicos realizados en cerebros de víctimas de suicidio reportan que existen anomalías en el sistema de la neurotransmisión noradrenérgica, dopaminérgica y en especial en el sistema serotoninérgico. Las alteraciones en el sistema serotoninérgico están asociadas con trastornos de ansiedad, depresión, agresividad,

impulsividad y con la conducta suicida. De igual manera, en estudios post mórtem en pacientes suicidas se observó evidencia de la disminución de metabolitos de la vía serotoninérgica en comparación con personas sanas. Nuestro grupo de trabajo observó esto y realizó un estudio en pacientes con intento de suicidio. En este estudio se analizaron variables bioquímicas en pacientes psiquiátricos con y sin intento de suicidio, así como en un grupo control de voluntarios normales. Se realizaron algunas determinaciones bioquímicas en sangre, como son: triacilgliceroles, colesterol, colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), proteínas totales, leucocitos, eritrocitos, plaquetas y receptores plaquetarios a serotonina. Los hallazgos fueron muy interesantes. Se observó que, con excepción de las proteínas y los triacilgliceroles, todas las variables mostraron diferencias significativas entre los grupos. Además, colesterol, HDL-colesterol y eritrocitos en pacientes deprimidos, con y sin intento de suicidio, presentaron una disminución con respecto al grupo control. Otro dato de ese estudio muy importante es que los pacientes con intento de suicidio mostraron menores niveles de receptores a serotonina en plaquetas que los observados en pacientes deprimidos sin intento de suicidio o en los voluntarios normales. Este punto es importante, ya que se correlaciona, a nivel periférico, con lo observado por otros investigadores a nivel del sistema nervioso central. Si bien estos datos no son concluyentes y es necesario observar lo que está sucediendo en otras poblaciones, se sugiere que los receptores a serotonina tienen un papel en la conducta suicida. Lo anterior apunta que los receptores a serotonina en plaquetas podrían ser utilizados como indicadores potenciales del riesgo suicida en pacientes deprimidos. Por otro lado, una disminución de serotonina medida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) está asociado con más violencia en el suicidio consumado y con mayor número de intentos suicidas. En este mismo sentido, la disminución en el número de receptores y del transportador a serotonina en la corteza prefrontal, occipital y en el hipotálamo se observó en personas con suicidio consumado. Con base en estos resultados neurobiológicos, diversos estudios genéticos se han diseñado para conocer la contribución en el intento suicida de los genes que participan en el transporte, transmisión, catabolismo y anabolismo de la serotonina.

En este punto, el lector puede ver la importancia de estudiar en la conducta suicida los genes asociados a ésta. Tal razón muestra la relevancia

de este libro, pues presenta los avances que en materia de investigación se han realizado en genómica de la conducta suicida (capítulo 2); además, presenta las investigaciones realizadas en el estado de Tabasco en la búsqueda de los genes asociados a la conducta suicida.

FUENTE CONSULTADA

JUÁREZ ROJOP, I., J. Blé Castillo, M. Villar Soto, M. Jiménez Santos, T. Ramón Frías, M. Juárez Oropeza *et al.* (2005), "Depresión y riesgo de suicidio: posibles indicadores bioquímicos en pacientes psiquiátricos con intento de suicidio en el sureste de México", *Universidad y Ciencia*, vol. 21, núm. 41, pp. 4-9.

Genética molecular en el comportamiento suicida

Alma Delia Genis Mendoza

La principal evidencia que exhibe la existencia de genes importantes en el desarrollo de las enfermedades mentales, como la conducta suicida, proviene principalmente de estrategias de epidemiología genética, como son los estudios en familias, en gemelos, en sujetos dados en adopción y los estudios de segregación. Por otra parte, los estudios de mapeo cromosómico por medio de enlace génico o *linkage* y de asociación genética permiten apreciar el impacto que ha tenido la biología molecular en el campo de la psiquiatría.

Los estudios de "ligamiento" y "asociación" son estrategias donde se utilizan regiones de ADN como marcadores; el objetivo es encontrar genes que pudieran tener un papel importante en la susceptibilidad y desarrollo de alguna enfermedad.

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO

Los estudios de ligamiento son utilizados para buscar regiones cromosomales etiológicamente responsables de la enfermedad, es decir, si el marcador polimórfico es o no responsable de que se presente la enfermedad.

El ligamiento genético ocurre cuando dos marcadores genéticos de los cuales conocemos su localización (loci) están cerca uno del otro, en el mismo cromosoma, de manera que durante la recombinación segregan juntos o separados menos de lo esperado al azar (menos de 0.5), es decir, existe una desviación de la Ley de Mendel.¹

¹Genis *et al.*, 2012.

Existen dos metodologías empleadas en los estudios de ligamiento: paramétrico y no paramétrico.

Los estudios de ligamiento paramétrico son herramientas muy informativas que se basan en el método llamado de la máxima probabilidad y que se aplican principalmente en familias nucleares extensas y en familias de varias generaciones. Para este tipo de análisis, las familias que presentan varios casos o sujetos afectados son las más informativas y es necesario especificar el modo de herencia, la penetrancia, la frecuencia génica y el porcentaje de fenocopias. Se dice que existe ligamiento si el alelo particular o marcador genético y el gen de la enfermedad segregan más frecuentemente en los miembros afectados que en los no afectados, es decir, si los genes que están en ligamiento recombinan durante la meiosis con un valor menor a 50 por ciento que el valor esperado, por lo que se asume que están segregando juntos y, por lo tanto, sus loci están cercanos entre sí. La medida del ligamiento paramétrico es el LOD (logaritmo de probabilidades) y existe ligamiento cuando éste es superior a 3; cuando es superior a 2 e inferior a 3, se dice que está presente un ligamiento sugestivo. A pesar de ser una metodología muy utilizada, presenta la desventaja de que en enfermedades no mendelianas, como el suicidio y la mayoría de los trastornos mentales, no es posible especificar cuál es la frecuencia del alelo de riesgo, el modo de herencia y la penetrancia.

Por otro lado, el ligamiento no paramétrico consiste en observar los alelos que los padres transmiten a los hijos enfermos; se dice que está presente en ligamiento si los hijos afectados presentan una mayor frecuencia del alelo denominado de riesgo.

En los estudios de ligamiento no paramétrico se necesitan “pares de hermanos afectados” para identificar alelos “idénticos por descendencia” (IPD), los cuales son las variantes heredadas a los hermanos afectados provenientes del mismo progenitor. En estos estudios se espera encontrar que la probabilidad de que los hermanos afectados compartan la misma variante genética es mayor que la esperada por un proceso al azar. Una de las principales bondades de esta metodología es que evita problemas de estratificación poblacional y que no es necesario conocer el modo de herencia, penetrancia o frecuencia alélica. Pero se requiere gran número de familias con hermanos afectados y no puede estimarse la distancia entre el alelo de riesgo y el de la enfermedad.²

²*Idem.*

ASOCIACIÓN EN PRESENCIA DE LIGAMIENTO

Cuando mediante estudios de ligamiento se ha observado un ligamiento fuerte ($LOD \geq 3$) o sugestivo ($LOD > 2$ y < 3) a una región específica, entonces es necesario abundar en estudios que nos den más información sobre los genes que están en asociación en esa región. Para estos casos la metodología de asociación en presencia de ligamiento es ideal para probar si el ligamiento se encuentra en esta región, al igual y al mismo tiempo que se prueba una asociación. La metodología de asociación en presencia de ligamiento utiliza familias nucleares con por lo menos dos hermanos afectados.

Por ejemplo, recientemente se realizó un trabajo para buscar loci con genes de susceptibilidad de suicidio con depresión mayor recurrente; se utilizaron pares de hermanos afectados midiendo marcadores de microsatélites; se concluyó que la región 2p12 podría estar vinculada con las tendencias suicidas con un $LOD = 4.2$, $P = 0.0087$.³ En otro estudio, compararon pacientes con trastorno bipolar, depresión mayor y alcoholismo mediante el estudio de microarreglos de expresión, usando muestras de cerebro post mórtem; los resultados revelaron que en el loci 2p11-12, el gen *tgoln2* contribuye significativamente al riesgo de intento de suicidio.⁴ De igual manera, otro trabajo mediante un análisis secundario de 162 familias con trastorno bipolar con intento de suicidio, reporta que en la región 2p12 (marcador D2S1777) con un LOD de 3.82, se proporcionan pruebas concluyentes de que este locus puede influir en intento de suicidio.⁵

Los estudios de ligamiento a lo largo del genoma (*genome-wide*) en familias con múltiples afectados es un método frecuentemente usado para identificar genes que contribuyen en la etiología del comportamiento suicida; a la fecha, se han identificado algunas regiones cromosomales que presentan ligamiento. Las principales regiones propuestas en suicidio son 2p, 5q, 6q, 8p, 11q y Xq, específicamente los loci 2p25, 2p11-12 and 6q25-26 podrían ser loci susceptibles en la enfermedad,⁶ aunque recientemente han publicado trabajos en donde se confirma que 2p12 es la región fuertemente

³Butler *et al.*, 2010.

⁴Mahon *et al.*, 2010.

⁵Willour *et al.*, 2007.

⁶*Idem.*

asociada y un locus etiológicamente responsable de suicidio.⁷ Los estudios de ligamiento han sido ampliamente usados porque son capaces de identificar regiones con genes importantes en la etiología de la enfermedad; sin embargo, no identifican un gen específico, ya que debe tomarse en cuenta el efecto aditivo con otros genes o con el medio ambiente.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN

La problemática de los estudios de enlace génico ha hecho que los investigadores busquen otras alternativas para localizar los genes del comportamiento suicida. Mediante los estudios de asociación, se buscan genes de riesgo o susceptibilidad, con base en su localización y en su función farmacológica; se les denomina “genes candidatos”.⁸ Los estudios de asociación tienen dos principales ventajas sobre los estudios de ligamiento en suicidio: primero, es más fácil y menos costoso reclutar pacientes con intento suicida y controles sanos que encontrar familias con numerosos pacientes con intento suicida. Segundo, son capaces de identificar genes de pequeño efecto. Sin embargo, comparados con los estudios de ligamiento, presentan la desventaja de que éstos estudian grandes regiones cromosomales, mientras que los de asociación estudian sólo alelos de manera individual.

ESTUDIO DE CASOSCONTROL

El estudio de asociación *casoscontrol* es una metodología usada para investigar el efecto de la variabilidad genética en la susceptibilidad de una enfermedad. Se describe la frecuencia con la que un alelo o genotipo específico está presente en los sujetos afectados (grupo de casos) y se compara con un grupo control. Si la presencia de un alelo es mayor en los casos que en los controles, se dice que existe asociación y sugiere que el alelo podría estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad o modificando las manifestaciones clínicas de ésta (factor de riesgo); sin embargo, si es mayor en los controles, se dice que el alelo podría estar actuando como un factor protector

⁷Butler *et. al.*, 2011.

⁸Tovilla Zárate y Mendoza, 2012.

del desarrollo del fenotipo. Como se mencionó la medida, de asociación puede ser cualitativa, con una presencia o una ausencia de una asociación significativa, pero también puede ser cuantitativa, con una fuerza de asociación evaluada por *Odds ratio* (OR), que es la tasa de probabilidad para la población en estudio. Los estudios de *casoscontrol* pueden realizarse con un solo marcador o utilizar combinaciones de varios marcadores (haplotipos).⁹ Desde luego, los resultados de asociación positiva no implican que ese alelo o alelos marcadores tengan una vinculación directa con la etiopatogenia del padecimiento como en los estudios de enlace génico. A pesar de esta limitante, resulta indispensable la búsqueda de estos marcadores.

Los resultados de los estudios de asociación en intento suicida han tenido poca reproducibilidad y dificultades en localizar un gen específico; esto puede deberse, entre otras razones, a los errores en la vía de selección del gen o marcador utilizado en dichos trabajos.

Los estudios en gemelos y en individuos dados en adopción proporcionan pruebas convincentes de una contribución genética a la conducta suicida. Esta metodología consiste en comparar la concordancia diagnóstica entre pares de gemelos monozigóticos (MZ) con la concordancia mostrada entre los gemelos de tipo dizigótico (DZ); de esta manera, si una enfermedad es completamente genética, lo esperado sería 100 por ciento de concordancia entre los MZ y 50 por ciento entre los DZ. La heredabilidad de la conducta suicida depende en parte de la transmisión alélica y de la comorbilidad con la depresión y el uso de sustancias.

Estudios en sujetos dados en adopción pretenden establecer las concordancias diagnósticas entre los sujetos dados en adopción, así como en sus padres, tanto los biológicos como los adoptivos. Esta metodología es muy difícil de llevarse a cabo, en especial en países que no cuentan con registros civiles de sus habitantes; por eso su práctica ha sido restringida a los pocos sitios que poseen estas características.

Otro tipo de estudios comúnmente utilizados son los de asociación basados en familias, los cuales son una alternativa a los de asociación *casoscontrol*. Un método clásico de este tipo de estudios es el llamado prueba de transmisión de desequilibrio (TDT). Este tipo de estudios de asociación basados en familias incluyen padre, madre, heterocigotos y probandos, y se cuantifi-

⁹*Idem.*

can los alelos no transmitidos. Una de las principales bondades de esta metodología es que evita problemas de estratificación poblacional. Con ella se han propuesto algunos marcadores genéticos para la conducta suicida. Sin embargo, esta metodología puede presentar falsos positivos, principalmente cuando está en presencia de un elevado desequilibrio de ligamiento.

Un estudio basado en familias extensas con conducta de intento suicida evaluó 113 polimorfismos localizados en 24 genes glutamatérgicos y poliaminas. El análisis se basó en 660 tríos. Se encontró asociación con varios SNP rs2268115 y rs220557 en el gen *grin2b*, de los SNP rs1049500 y rs2302614 del gen *odc1* y asociaciones de haplotipos con los SNP rs1805247-rs1806204-rs1805482-rs2268115 y rs755997 del mismo gen. Los resultados sugieren que variantes genéticas de neurotransmisión glutamatérgica (*grin2b*) y de poliaminas (*odc1*) pueden contribuir en la susceptibilidad en la conducta suicida.¹⁰

GENES CANDIDATOS

La elección de un gen candidato es muy importante en el desarrollo de los estudios de *casoscontrol*; existen dos maneras de identificarlos. La primera es tomando en cuenta su posición en un área cromosómica que previamente se ha reportado mediante estudios de ligamiento etiológicamente relacionada con la enfermedad, o escoger un gen candidato con base en la evidencia de que el gen participa en la fisiopatología de la enfermedad o del fenotipo estudiado.

Uno de los genes más investigados en la conducta suicida es el que participa en la vía serotoninérgica. El estudio de estos genes se basa en la teoría de que los fármacos antidepresivos, antagonistas de los receptores serotoninérgicos, al ser administrados a los pacientes disminuyen los síntomas de la conducta suicida. En este sentido, la literatura reporta varios genes serotoninérgicos como genes candidatos, como el 5ht, 5ht2a, etcétera.¹¹ Otros investigadores consideran que los factores genéticos relacionados con la impulsividad y el suicidio están vinculados con una alteración en el sistema serotoninérgico; el gen que codifica la enzima triptofano hidroxilasa

¹⁰Sokolowski *et al.*, 2012.

¹¹Tovilla Zárata y Mendoza, 2012.

(TPH) regula la cantidad de serotonina producida y al gen que codifica la proteína transportadora de serotonina. Sin embargo, aún falta por dilucidar la relación entre el genotipo (alteración en el metabolismo de la serotonina) y el fenotipo (impulsividad, incapacidad para controlar la ira, etcétera).

El sistema serotoninérgico también tiene un papel central en el sistema de la cognición y la emoción. Varias líneas de evidencia sugieren que el gen transportador de serotonina (*slc6a4*, *5-htt*) está asociado con la esquizofrenia y la conducta suicida. Recientemente, se evaluaron siete polimorfismos (SNP) del gen *slc6a4* en 837 pacientes esquizofrénicos y en 1,473 individuos de control. Se encontró una asociación con el polimorfismo rs16965628, situado en el intrón uno del gen *slc6a4*, y se asoció con intento de suicidio entre los pacientes con esquizofrenia, por lo que este gen pudiera estar implicado en la ideación suicida en pacientes con esquizofrenia.¹²

La asociación genética de algunos polimorfismos del gen 5-HTR1A con comportamiento suicida se ha asociado en varios estudios previos, pero los resultados han sido inconsistentes debido a las diferencias étnicas.¹³

El gen 5htt ha sido asociado ampliamente con el comportamiento suicida; en este estudio, la región promotora 5' en una población turca con 182 sujetos de suicidio y 181 sujetos control sanos. Los resultados indican que puede haber un mayor riesgo de comportamiento suicida en los portadores del alelo S.¹⁴

Recientemente, se realizó un estudio de asociación en población iraní con varios genes serotoninérgicos [-1019C> G, 47C> T [Pro16Leu] y 845G> A [Gly272Asp]] y la conducta suicida, teniendo en cuenta la edad, el sexo y la presencia de vida estresante. Se evaluaron 191 víctimas de suicidio y 218 sujetos sanos de origen iraní. La frecuencia del alelo-1019G en el gen 5-HTR1A fue mayor en las víctimas de suicidio (con eventos estresantes de la vida) en comparación con el grupo control.¹⁵

Al tener en cuenta la alta correlación entre impulsividad, agresividad y suicidio, se han propuesto bases psicológicas del comportamiento suicida y cómo estas conductas se han correlacionado con alteraciones en los neurotransmisores y con el modelo de estrés. Con esto se plantean nuevos modelos

¹²Lindholm Carlstrom *et al.*, 2012.

¹³Tovilla Zárate y Mendoza, 2012.

¹⁴Akar *et al.*, 2010.

¹⁵Samadi Rar *et al.*, 2012.

que explican la conducta suicida a partir de las alteraciones en la expresión de los genes que codifican para los tres sistemas: transportadores y receptores de serotonina, y el gen que codifica para la triptofano hidroxilasa; la monoamino-oxidasa A (*mao-a*) y la catecol-oximetil-transferasa (*comt*) del sistema noradrenérgico; receptores de dopamina y de colecistoquinina (*cck*) que como neurotransmisor pueden regular las funciones dopaminérgicas.

Las anomalías en la transmisión monoaminérgica en cerebro se han implicado en la patogénesis de comportamiento suicida. Los estudios que examinan la asociación entre el polimorfismo de la monoamino-oxidasa A (*mao-a*) uVNTR y el suicidio revelan resultados contradictorios.

Por ejemplo, se evaluaron 373 pacientes en un metaanálisis con el polimorfismo *mao-a*-uVNTR, y se encontró que no existe una asociación entre el polimorfismo y las conductas suicidas. Asimismo, el polimorfismo 158MET del gen COMT no fue asociado con la conducta suicida, dado que se observó que el alelo de riesgo (met) del gen COMTval158/MET no está asociado con el comportamiento suicida.¹⁶

En la figura 2.1 se resumen las estrategias y metodologías utilizadas en el estudio de enfermedades complejas como el comportamiento suicida.

Figura 2.1
Abordaje metodológico de las enfermedades complejas.



¹⁶Tovilla Zárata *et al.*, 2011.

CONCLUSIONES

El desarrollo de metodologías provenientes de la biología molecular nos ha permitido explorar la etiología del suicidio. Sin embargo, es evidente que existen todavía muchos problemas metodológicos, así como en la reproducibilidad de los estudios, por lo que se plantea en el futuro el uso de nuevos métodos de análisis masivos, como metaanálisis, microarreglos y técnicas de proteómica y metabolómica con tamaños de muestra mayores para poder tener un adecuado poder estadístico.

FUENTES CONSULTADAS

- BUTLER, A.W. *et al.* (2010), "A Genomewide Linkage Study on Suicidality in Major Depressive Disorder Confirms Evidence for Linkage to 2p12", *American Journal of Medical Genetics*, part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, vol. 5, núm. 8, pp. 1465-1473.
- (2011), "Response to the Letter from Dr. Maher and Colleagues re. Linkage on Suicidality", *American Journal of Medical Genetics*, parte B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, diciembre; 156B(7):864-865 author reply 866-867. doi: 10.1002/ajmg.b.31223.
- GENIS, A.D. *et al.* (2012), "Evidencia de identidad alélica para el gene del receptor DRD4 a dopamina en pacientes con esquizofrenia familiar de origen mexicano", *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, vol. 11, núm. 2, pp. 33-37.
- LINDHOLM CARLSTROM, E. *et al.* (2012), "Association Between a Genetic Variant in the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) and Suicidal Behavior in Patients with Schizophrenia", *Behavioral and Brain Functions*, vol. 8, núm. 1, pp. 24.
- MAHON, P.B. *et al.* (2010), "Case-Control Association Study of TGM2 in Attempted Suicide", *American Journal of Medical Genetics*, part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, vol. 5, núm. 23, pp. 1016-1023.
- SAMADI RAD, B. *et al.* (2012), "Serotonin 1A Receptor Genetic Variations, Suicide, and Life Events in the Iranian population", *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 66, núm. 4, pp. 337-343.
- SOKOLOWSKI, M. *et al.* (2012), "Glutamatergic GRIN2B and Polyaminergic ODC1 Genes in Suicide Attempts: Associations and Gene-Environment Interac-

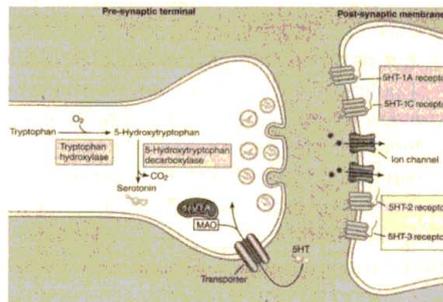
- tions with Childhood/Adolescent Physical Assault", *Molecular psychiatry*, vol. 31, núm. 10, pp. 112.
- TOVILLA ZÁRATE, C.A. y A.D.G. Mendoza (2012), "Los genes, el sistema serotoninérgico y la conducta suicida", *International Journal of Psychological Research*, vol. 5, núm. 1, pp. 52-58.
- TOVILLA ZARATE, C., *et al.* (2011), "No Association Between COMT val158met Polymorphism and Suicidal Behavior: Meta-analysis and New Data", *BMC psychiatry*, núm. 11, p. 151.
- WILLOUR, V.L., *et al.* (2007), "Attempted Suicide in Bipolar Disorder Pedigrees: Evidence for Linkage to 2p12", *Biological Psychiatry*, vol. 64, núm. 5, pp. 725-727.

Primer metaanálisis de 5-htr1a en la literatura

*¡Escuchen cuando la Sabiduría llama!
¡Oigan cuando el entendimiento alza su voz!*
PROVERBIO 8:1, NTV.

Dentro de los avances genómicos relacionados con la conducta suicida, nos toca presentar al receptor 1A de serotonina. Éste es un receptor a serotonina; por lo tanto, se encuentra en las neuronas pre y posinápticas. En este punto es importante mencionar que los llamados autorreceptores de 5-HT_{1A} se localizan en el núcleo de rafe medial y dorsal (véase la figura 3.1). Éstos permiten la aparición de un mecanismo de autoalimentación, llamado en inglés *feedback*. Este aspecto es muy importante porque estos autorreceptores controlan el número de veces que las neuronas liberan serotonina. Puede suponerse entonces que estos receptores de serotonina (5-HT_{1A}) modulan la síntesis y liberación de la serotonina.

Figura 3.1.
Esquema que representa al receptor 5-HT_{1A} en la neurona pre y posináptica.



Ahora hablaremos sobre la estructura del gen que codifica para el receptor 1A de serotonina. En este punto, puede suponerse que el gen que codifica para el receptor de serotonina 1A es el gen 5-HT_{1A}. Éste se localiza en el brazo largo del cromosoma 5, la posición es 5q11.2-13 (véase la figura 3.2). El gen está compuesto de 1,268 pares de bases y es de esperar la presencia de varios polimorfismos. Se reportan al menos 96 polimorfismos. Uno de los más estudiados es el polimorfismo funcional C(-1019)G. Este polimorfismo es el cambio de la base C por G en la región del promotor en la posición -1019. El número de referencia del SNP es rs6295.

Figura 3.2.
Localización del gen 5-HT_{1A}.



Al decir que este polimorfismo es funcional nos referimos a que altera la función del gen. Este polimorfismo es un buen ejemplo de esto porque se encuentra dentro de una región palindrómica de 26 pares de bases. Esto es muy importante porque une dos factores nucleares: el DEAF-1 unido a proteína (NUDR) y el factor Hess5. Es de esperar que la presencia de C o G tenga efecto sobre estos factores; así, la presencia del alelo G suprime la represión de NUDR y como consecuencia se produce una mayor expresión de 5-HT_{1A}. La presencia de más autorreceptor serotoninérgico 5-HT_{1A} lleva a una disminución en la serotonina disponible, por lo que la neurotransmisión serotoninérgica es disminuida. Esto puede manifestarse en la aparición de diversas enfermedades, en especial las que tienen que ver con la conducta, por lo que es de esperar que muchos investigadores busquen la asociación entre el polimorfismo rs6295 y enfermedades como desorden de ansiedad, depresión mayor, agresividad e impulsividad. En especial se asocia con la conducta suicida. A la pregunta de por qué se asocia el polimorfismo rs6295 con la conducta suicida, la respuesta es que alteraciones en la vía de señalización de este receptor puede guiar a los pacientes a desarrollar la conducta suicida.

Como la literatura reporta estudios de asociación realizados en diferentes poblaciones, se diseñó un estudio para analizar todos los datos publi-

cados y de esa manera observar si verdaderamente el polimorfismo rs6295 del gen 5-HTR1A está participando en la conducta suicida. Como consecuencia se realizó un estudio *metaanalítico*.

Se realizó una búsqueda en la literatura del periodo que comprende abril a junio de 2010. La búsqueda de las publicaciones se realizó en tres bases de datos: Medline, Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) y Web of Science.

Las palabras que usamos para la búsqueda fueron "HTR1A and suicidal behavior", "HTR1A and suicide", "rs6295 and suicidal behavior", "rs6295 and suicide" y "HTR1A C-1019G and suicide". Como puede observarse, se emplearon varias palabras con la finalidad de que pudieran captar el mayor número de publicaciones relacionadas con el tema de interés. Un aspecto importante fue que se revisaron las citas bibliográficas de algunos trabajos para poder obtener el mayor número de información.

En general, las publicaciones fueron incluidas en el estudio si estaban publicadas en revistas indexadas, si los datos eran de una población específica y si se trataba de estudios de asociación *casoscontrol*. Como consecuencia, encontramos 13 artículos publicados, pero sólo cuatro fueron incluidos en el *metaanálisis*. La razón de excluir nueve trabajos fue porque no llenaban los criterios de inclusión establecidos. Al analizar estos cuatro trabajos nos percatamos de que uno de ellos estudiaba dos poblaciones, por lo que los datos se tomaron por separado. El cuadro 3.1 muestra la población donde se realizaron los estudios, el año en el que fueron realizados y el número de los alelos que se analizaron.

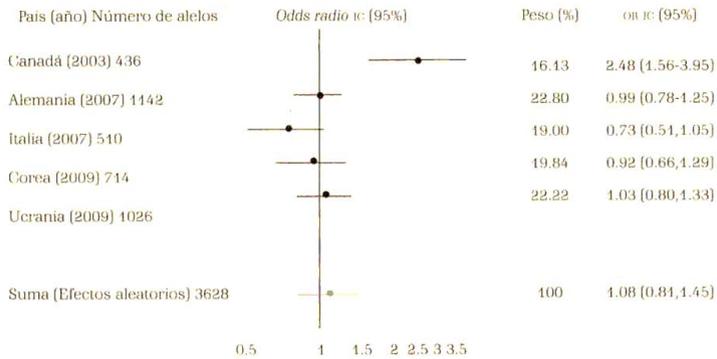
Cuadro 3.1.
Características descriptivas de cinco estudios *casoscontrol* que analizan el papel del polimorfismo rs6295 del gen 5-HTR1A y la conducta suicida.

País	Año del estudio	Número de alelos G		Número de alelos C	
		Casos	Control	Casos	Control
Ucrania	2009	342	198	304	182
Corea del Sur	2009	265	263	97	89
Italia	2007	84	174	100	152
Alemania	2007	254	307	264	317
Canadá	2003	64	36	140	196

El lector recordará que el objetivo del *metaanálisis* es analizar toda la evidencia, por lo que reunimos en este estudio 957 pacientes y 957 casos. La suma de los genotipos de los pacientes se encontraron todos dentro del equilibrio de Hardy-Wienberg, lo que le da confiabilidad a los resultados de este trabajo.

Como puede observarse en la figura 3.3, el análisis de los riesgos derivados de todos los estudios indica no asociación entre el alelo G del polimorfismo rs6295 y la conducta suicida.

Figura 3.3.
Odds ratio (riesgo de probabilidades) para el alelo G del polimorfismo rs6295 del gen HTR1A de individuos con intento de suicidio. Figura adaptada de Angles, 2012.



Sin embargo, por una prueba llamada de heterogeneidad, observamos que la población canadiense aportaba variabilidad en el estudio (véase la figura 3.4).

Por ello se realizó un segundo análisis. En éste excluimos a la población canadiense. Este análisis, por decirlo de alguna manera "limpio", nos permitió observar que el polimorfismo rs6295 no está asociado a la conducta suicida. En la figura 3.5, se observa que el efecto global es menor a 1; esto demuestra que el alelo G no confiere riesgo al desarrollo de la conducta suicida.

Figura 3.4.
Gráfico de L'Abbé para el metaanálisis del polimorfismo rs6295 del gen HTR1A de individuos con intento de suicidio. Este gráfico confirma la hipótesis de heterogeneidad con una nube de puntos que no se alinean en torno a una recta.

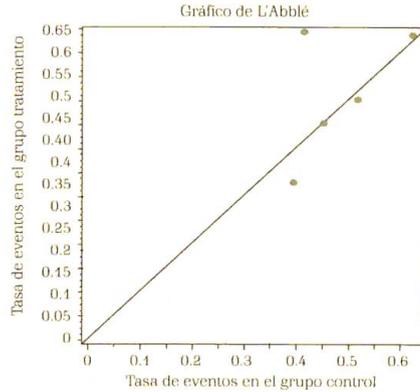
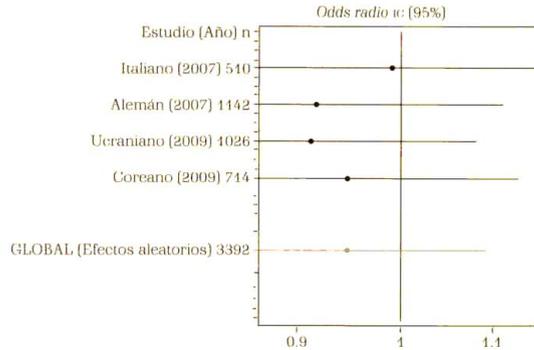


Figura 3.5.
Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de Intervalo de confianza para cada uno de los estudios sin la presencia de heterogeneidad. Metaanálisis que analiza la asociación del alelo G del polimorfismo rs6295 del gen HTR1A y la conducta suicida.



Fue así como describimos el *primer metaanálisis* que midió el efecto de este alelo en la conducta suicida. Sin embargo, esto no excluye de manera total este polimorfismo y el papel que juega en la conducta suicida. Existen al menos dos razones para esto: primero, los estudios que encontramos en la literatura son pocos y es necesario que en otras poblaciones se realicen estudios de este tipo. Puede suponerse que cuando más poblaciones analicen estos estudio nos permitirá observar de manera más amplia la asociación del polimorfismo con la enfermedad.

Otro aspecto por considerar es el número de personas que analizamos. 957 pacientes es un buen número; sin embargo, aumentar el número de pacientes incluidos en el análisis aporta más robustez al estudio. Por estas razones, podemos concluir que se necesitan más estudios, en diversas poblaciones y que incluyan más pacientes de los reportados a la fecha para poder determinar cuál es el papel entre el polimorfismo HTR1A y la conducta suicida.

Asociación de 5-HTR1A y suicidio en la población tabasqueña

*Instruye a los sabios, y se volverán aún más sabio.
Enseña a los justos y aprenderán aún más.*
PROVERBIOS, 9:9.

El lector recordará que en el capítulo 3 se muestra cómo se implementó el primer estudio *metaanalítico* para conocer cuál es el papel del gen 5-HTR1A en la conducta suicida. Se describieron las cinco poblaciones donde ya existían estudios de asociación *casoscontrol* relacionados con la conducta suicida. De ahí aprendimos que en la población mexicana no existe ningún estudio que evalúe el papel de este gen, por lo que puede suponerse que necesitan realizarse estudios de este tipo en nuestra población. En este capítulo se describe el primer estudio en la población mexicana y de manera específica en la población tabasqueña.

Es importante recordar que la importancia de los estudios genéticos es la de encontrar posibles marcadores que puedan ayudar a una temprana detección y a la prevención de la conducta suicida en la persona. Por esta razón, deben hacerse en diversas poblaciones e incluirse sólo personas con diagnósticos bien definidos que nos permitan observar sin lugar a dudas la participación de los marcadores moleculares en la enfermedad.

Cuando planteamos la posibilidad de realizar un estudio de asociación entre el gen 5-HTR1A y la conducta suicida en la población tabasqueña, se pensó en replicar lo reportado en otras poblaciones. Por esta razón se analizó el polimorfismo reportado en estudios previos, el polimorfismo rs6295. Pero, además, se pensó en ir más allá y se analizó un panel de marcadores del gen 5-HTR1A. Se estudiaron los polimorfismos rs1423694, rs878567 y rs6295. La relevancia y posición de este último se explicó en el capítulo

anterior; las características de los otros polimorfismos las desarrollaremos a continuación.

El polimorfismo rs1423691 es el cambio de base C por T en la posición -5885 del gen 5-HTR1A; este polimorfismo no resulta en el cambio de algún aminoácido. En el proyecto del genoma humano se analizó en 47 personas de origen mexicano y se observó una frecuencia del alelo T de 55 por ciento y 45 por ciento del alelo C. Por otro lado, el polimorfismo rs878567 es el cambio de la base A por G en la posición -1556 del gen. Al igual que el polimorfismo rs1423691, no cambia la secuencia de aminoácidos. La frecuencia que reporta es de 45 por ciento para el alelo G y 55 por ciento para el alelo A. La razón por la que se seleccionaron estos polimorfismos es que se encuentran en la región del promotor y, como se recordará, dependiendo de los polimorfismos presentes en esta región es el aumento o la disminución de la expresión del gen (véase la figura 4.1).

Figura 4.1.

Región del promotor del gen 5-HTR1A. Modelo que representa la posición de los polimorfismos estudiados por genotipificación en el gen 5-HTR1A. Todos los polimorfismos se encuentran en la región del promotor.



Para esto se seleccionó un grupo de 152 pacientes que presentaron al menos un intento de suicidio. Los pacientes fueron captados del servicio de consulta externa del Hospital General de Comalcalco "Desiderio G. Rosado Carbajal". Este hospital se localiza en la ciudad de Comalcalco, Tabasco. Como grupo control se captaron 264 voluntarios que, tras una breve entrevista médica, se observaron clínica y psiquiátricamente sanos. Todos los sujetos estudiados son residentes de Comalcalco, Tabasco. Todos los participantes son descendientes de padres y abuelos tabasqueños a fin de reducir la variación étnica y disminuir los efectos de la estratificación poblacional.

Todos los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio, mediante la firma del consentimiento informado. Ninguno de los

participantes recibió remuneración económica. El estudio se llevó acorde con los estándares éticos aprobados en la declaración de Helsinki en 1964. Es importante mencionar que los procedimientos fueron sometidos para su aprobación en el comité de investigación de la División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Sólo se incluyeron pacientes que cumplieran con la definición de intento de suicidio, que es presentar conductas de autodaño con la finalidad de terminar con la vida. Para poder participar en el estudio, los pacientes fueron evaluados por psiquiatras o por psicólogos con el grado de maestría.

Después de obtener los genotipos y los alelos se calculó la frecuencia de estos para los tres polimorfismos. Los resultados de manera global se presentan en el cuadro 4.1.

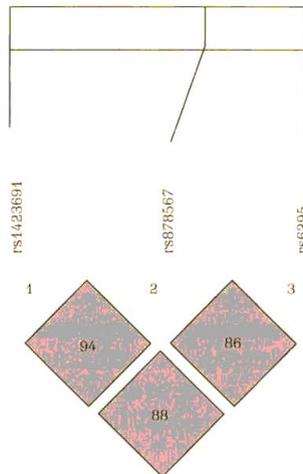
En el cuadro 4.1, el lector observará que el polimorfismo que está asociado con la conducta suicida es el polimorfismo rs1423691. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con mucha precaución por una razón muy importante. Al analizar los equilibrios de Hardy-Weinberg (HW) este polimorfismo está fuera del equilibrio. Si el lector se pregunta esto qué significa, la respuesta es fundamental. El equilibrio de HW es una pieza clave cuando se estudian asociaciones entre mutaciones genéticas y enfermedades. En estudios de casos y controles, los controles y los casos tienen como función representar a la población general; por lo tanto, la muestra debe estar en equilibrio de HW, mientras que el desequilibrio de HW sugiere una asociación no dada entre la mutación y la enfermedad, sino por la frecuencia excesiva de un alelo en la población.

En este punto es importante saber que la utilidad del equilibrio reside en conocer si una población tiene endogamia o no. Si esta fuera del equilibrio de HW, pueden existir dos cosas: 1) que existan errores de genotipificación, lo cual no sucedió en nuestra muestra dado que los genotipos fueron realizados por duplicados y de manera aleatoria. Además se tomaron genotipos de referencias para la genotipificación de estas muestras; 2) habla de poca recombinación en la población. En este estudio, el polimorfismo estudiado en los casos se encontró en desequilibrio de HW; sin embargo, no en el grupo control. Esto fortalece este trabajo porque presenta una situación propia de la población tabasqueña. Es decir, en los casos la frecuencia de recombinación es baja, lo cual podría traer ligamien-

to genético que predispone la conducta suicida. De alguna manera, estos datos explican por qué la conducta suicida está presente en la población tabasqueña. Seleccionar pacientes sólo de una población (Comalcalco, Tabasco, México) nos indica que en esta zona de Tabasco la falta de recombinación está propiciando e influyendo en el intento de suicidio. Esto ayuda a contestar la pregunta de por qué se suicidan muchas personas en Tabasco. Sin duda estos datos son de muchísimo interés, pero necesitamos replicarlos en otros tipos de estudio, como son los basados en familias; éstos nos permiten ver el ligamiento genético en las familias en nuestra población, en especial en el grupo de casos, y confirmaría estos hallazgos tan importantes.

Una vez que analizamos la importancia del equilibrio de Hardy-Weinberg en nuestra población, ahora examinaremos un segundo punto: el desequilibrio de ligamiento. El desequilibrio de ligamiento observado en nuestra muestra fue de $r^2=1$ y el número, cuando se analiza separadamente es presentado en la figura 4.2.

Figura 4.2.
Desequilibrio de ligamiento entre los marcadores rs6295, rs878567 y rs1423691 del gen 5-HT1A en casos (pacientes con intento de suicidio) y control (personas sanas).



Considerando a lectores que no estén familiarizados con este término, explicaré la importancia de realizar este análisis y lo que significa. El valor de D' 94 entre rs1423691 y rs878567 significa que cuando observamos un alelo T en rs1423691 existe 94 por ciento de probabilidad de que encontremos un alelo T en el rs878567. Esto implica que en futuros estudios no necesitamos genotipar los dos polimorfismos, pues al analizar uno, estamos conociendo la frecuencia del otro. Al hablar de economía esto representa un ahorro importante de recursos, pues se reducen los costos de operación. Sin embargo, el principal beneficio se encuentra en el diagnóstico molecular. Supongamos que el alelo T es un alelo de riesgo para el desarrollo de la conducta suicida; entonces necesitamos hacer un análisis de ADN para conocer si una persona porta el alelo T de polimorfismo rs878567; si ésta sale positiva, automáticamente conocemos el alelo que presenta el otro polimorfismo y de esa manera nos brinda mayor información sobre el riesgo de desarrollar la conducta suicida.

Ahora volvamos al cuadro 4.1 y observemos que los otros dos polimorfismos (rs878567 y rs6295) no fueron asociados con el intento suicida. Sin embargo, al revisar la literatura encontramos que rs6295 es el polimorfismo más estudiado. Desde que realizamos la búsqueda bibliográfica para realizar nuestro *metaanálisis*, surgieron varios grupos que estudiaron el papel de este gen en la conducta suicida. Es decir, nosotros reportamos los resultados de cinco estudios; sin embargo, hasta agosto de 2012 ya existían en la literatura 10 estudios: el doble. Cuando comparamos nuestros datos con los reportados por otros autores, encontramos varios puntos de controversia. Por esta razón es importante mencionarlos, porque nos introduce en un mundo complejo. Cinco estudios reportan asociación del alelo G del polimorfismo rs6295 y cinco estudios presentan resultados similares a los nuestros: no asociación del polimorfismo con la conducta suicida. Esto abre las puertas a una nueva pregunta muy importante en la investigación: ¿por qué hay diferencia en los resultados?

Existen algunas posibles respuestas. La primera es que no existen criterios diagnósticos en la población de pacientes. Es decir, nosotros estudiamos pacientes con al menos un intento de suicidio, pero que no presentaran alguna otra enfermedad. Sin embargo, investigadores como Lemonde¹ y

¹Lemonde *et al.*, 2003.

Yoon² analizan la asociación de este polimorfismo y la conducta suicida en pacientes con depresión mayor y que hayan intentado suicidarse al menos una vez. Ahí tenemos la primera diferencia en el grupo de pacientes por estudiar. Wrsozek³ investigó la asociación pero en pacientes alcohólicos dependientes y Benko⁴ lo realizó igual que nuestro trabajo: analizó población general. Puede observarse entonces que la diferencia en los resultados puede deberse en parte al tipo de población que se está estudiando.

Podemos observar otra posibilidad. La heterogeneidad genética de las poblaciones. Existen algunos investigadores que afirman que la distribución de la frecuencia alélica de los polimorfismos de 5-HTT1A es dependiente de la población que se está estudiando. Esto es un problema porque no podría establecerse como un marcador para todas las etnias. El lector recordará que buscamos marcadores moleculares que nos permitan dar un diagnóstico de la enfermedad antes de que ésta aparezca. Así, si la frecuencia varía entre poblaciones convierte esto en una tarea muy difícil.

Por último, el tamaño de muestras que se utiliza varía mucho entre los estudios. Estudios similares a los nuestros pero en otras enfermedades, como la diabetes o la esquizofrenia, reportan tamaños de muestra grandes; sin embargo, en la conducta suicida, el tamaño de las muestras que se utilizan son aún pequeñas.

En este punto, podemos observar algunas fortalezas de nuestro trabajo: Primero, sólo incluimos población de Comalcalco, Tabasco, es decir, una población homogénea y que como criterio de selección debían tener padres y abuelos nacidos en el estado de Tabasco, México. Segundo, incluir 152 pacientes nos permite captar una especie de fotografía sobre el papel de este gen en la conducta suicida.

A manera de conclusión de este capítulo, se desarrolló un estudio de asociación *casoscontrol* en la población tabasqueña y se observó que dos polimorfismos no están asociados a la conducta suicida, el rs6295 y el rs878567. Sin embargo, observamos que el polimorfismo rs1423691 está asociado a este trastorno.

²Yoon y Kim, 2009.

³Wrsozek *et al.*, 2011.

⁴Benko *et al.*, 2010.

FUENTES CONSULTADAS

- BENKO, A., J. Lazary, E. Molnar, X. Gonda, L. Tothfalusi, D. Pap, Z. Mirnics, T. Kurimay, D. Chase, G. Juhasz *et al.* (2010), "Significant Association Between the C(-1019)G Functional Polymorphism of the HTR1A Gene and Impulsivity", *American Journal of Medical Genetics. parte B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* vol. 5, núm. 2, pp. 592-599.
- LEMONDE, S., G. Turecki, D. Bakish, L. Du, P.D. Hrdina, C.D. Bown, A. Sequeira, N. Kushwaha, S.J. Morris, A. Basak *et al.* (2003), "Impaired Repression at a 5-hydroxytryptamine 1A Receptor Gene Polymorphism Associated with Major Depression and Suicide", *The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience*, vol. 23, núm. 25, pp. 8788-8799.
- WRZOSEK, M., J. Tukaszkiewicz, P. Serafin, A. Jakubczyk, A. Klimkiewicz, H. Matsumoto, K.J. Brower, M. Wojnar (2011), "Association of Polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 Genes with Suicide Attempts in Alcohol Dependence: A Preliminary Report", *Psychiatry Research*, vol. 190, núm. 1, pp. 149-154.
- YOON, H.K. y Y.K. Kim (2009), "TPH2 -703G/T SNP May Have Important Effect on Susceptibility to Suicidal Behavior in Major Depression", *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 33, núm. 3, pp. 403-409.

Segundo metaanálisis de 5-HTR1A y la conducta suicida

*Las palabras sabias satisfacen igual que una
buena comida; las palabras acertadas traen
satisfacción.
PROVERBIOS, 18:20.*

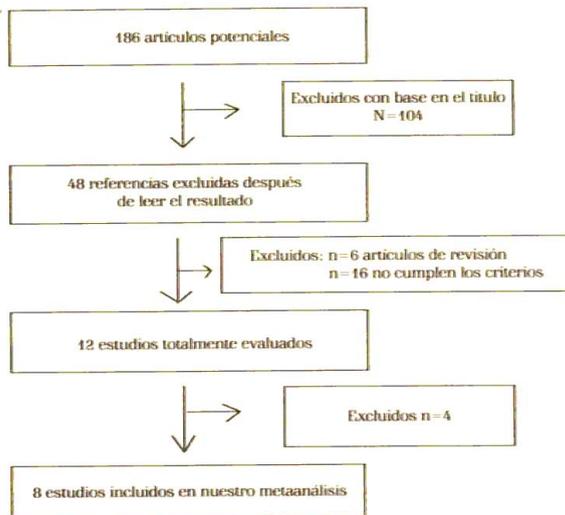
Hasta este momento se ha descrito que nuestro grupo de investigación desarrolló un *metaanálisis* con los resultados de cinco poblaciones y que además realizamos un estudio de *casoscontrol* para conocer el papel del gen 5-HTR1A en la conducta suicida. Meta-analíticamente y en el estudio de asociación, observamos que el polimorfismo rs6295 no está asociado a la conducta suicida; sin embargo, se observó que el polimorfismo rs1423691 está participando en dicha conducta. De igual manera, se comentó en el capítulo anterior que diferentes grupos de investigación analizaron el papel del polimorfismo rs6295 en el suicidio. Por esta razón, se realizó un nuevo *metaanálisis* que describiré en este capítulo.

En este segundo *metaanálisis* se siguieron criterios mucho más estrictos, que son los del Reporte Preferentes para Revisiones Sistemáticas y *Metaanálisis* (PRISMA, por sus siglas en inglés).

Se utilizaron las mismas palabras mencionadas en el capítulo tres, con la variante de la fecha de búsqueda, que fue hasta agosto de 2012. Como mencioné anteriormente, la búsqueda y selección de los estudios fue muy rigurosa, pues dos investigadores de manera independiente realizaron la selección de los trabajos y determinaron que cumplieran con los criterios de inclusión. Cuando se compararon los resultados, los desacuerdos se resolvieron por consenso.

En esta ocasión, 186 estudios fueron identificados, pero sólo nueve fueron incluidos en nuestro *metaanálisis*. La figura 5.1 muestra el proceso de selección que se siguió para la realización del *metaanálisis*.

Figura 5.1.
Características descriptivas de los nueve estudios incluidos en el segundo metaanálisis realizado para conocer el papel del polimorfismo rs6295(C-1019G) del gen 5-HTT1A en la conducta suicida.



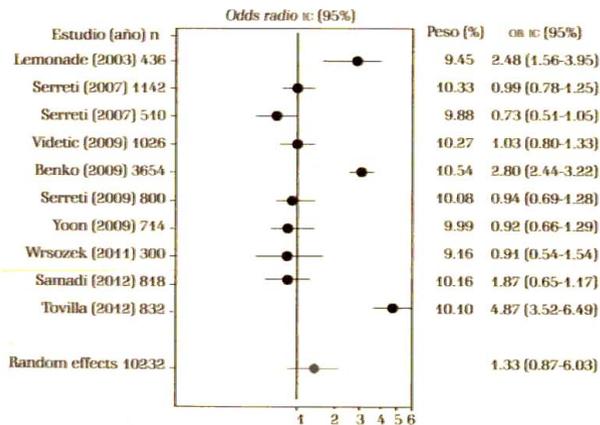
De manera general, nuestro *metaanálisis* consistió de 2,366 casos y 2,943 controles. Es decir, se incluyeron 1,217 más casos y se añadieron 1,986 controles al análisis respecto al *metaanálisis* anterior. De manera interesante, observamos que siete estudios se realizaron en población caucásica y sólo uno en población asiática; como el lector seguramente ya dedujo, incluimos en el análisis nuestro estudio *casoscontrol*, lo cual suma nueve estudios incluidos. Es importante mencionar que nuestro estudio *casoscontrol* es el primero en Latinoamérica. En esta perspectiva puede observarse su relevancia. Es decir, los países europeos continuaron analizando a su población, mientras que no existen estudios en toda Latinoamérica que analicen esto, excepto nuestro grupo de trabajo.

Una vez que realizamos el análisis, observamos un resultado parecido al análisis reportado anteriormente. Es decir, no se observa asociación del

alelo G del polimorfismo rs6295 (C-1019G) con la conducta suicida (OR: 1.33, 95 por ciento IC 0.87-2.03). En la figura 5.2 se observa que hay tres estudios donde puede verse la presencia de riesgo; sin embargo, cuando se realiza la suma de todos los estudios, el riesgo queda reducido a 1.33, es decir, que los portadores del alelo G tienen 33 por ciento más riesgo de desarrollar conducta suicida; empero, el hecho de que la línea roja que representa el intervalo de confianza llega hasta 0.87 significa que el riesgo es anulado. Es interesante observar que entre mayor número de estudios mejor es la fotografía que nos muestra el papel del gen en la conducta suicida (véase la figura 5.2).

Figura 5.2.

Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de intervalo de confianza para cada uno de los estudios con la presencia de heterogeneidad. Este metaanálisis utiliza el modelo alélico, el alelo G vs el alelo C, con la presencia de heterogeneidad.

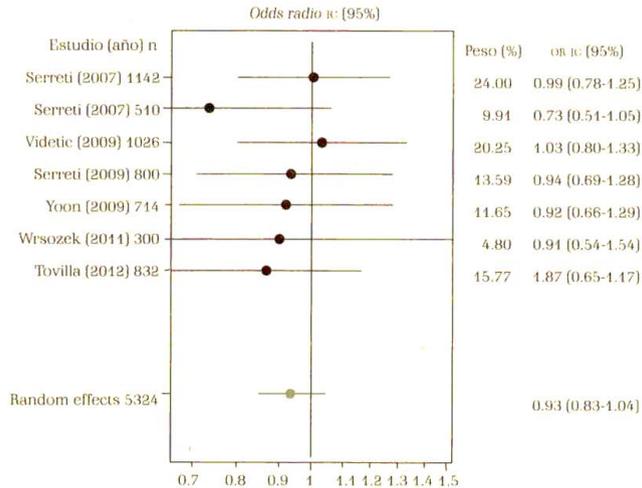


Con la finalidad de que nuestro resultado estuviera limpio de heterogeneidad, eliminamos algunos estudios y repetimos el análisis; de manera interesante el resultado fue muy similar. No asociación entre rs6295 y la conducta suicida (OR: 0.93; 95 por ciento IC 0.83-1.04; $p(Z)=0.1.3$) (véase la figura 5.3).

Un hallazgo es que el riesgo se corrió hacia la izquierda, es decir, el OR fue de 0.93; esto significa que lejos de ser riesgo ser portador del alelo G, podría ser un factor de protección; sin embargo, dado que el intervalo de confianza llega hasta 1.04, este efecto protector se pierde. Estimado lector, es muy interesante poder observar el riesgo o la protección cuando analizamos la muestra en su conjunto. Es de gran relevancia observar cómo hacer análisis estadísticos pertinentes nos ayuda a entender mejor el papel de un gen en el suicidio.

Figura 5.3.

Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de intervalo de confianza para cada uno de los estudios sin la presencia de heterogeneidad. Este metaanálisis utiliza el modelo alélico, el alelo G vs el alelo C.



Asociación de 5-HTR2A y suicidio en la población tabasqueña

*Pero la verdadera sabiduría y el poder se encuentran en Dios; el consejo y el entendimiento le pertenecen.
JOB 12:13. NTV.*

En las secciones precedentes se han mostrado algunos de los avances genómicos relacionados con la conducta suicida. Ahora es el turno del receptor a serotonina 2A o conocido por sus siglas en inglés 5-HTR2A (5-Hydroxy-Tryptamine-Receptor-2A). Este receptor a serotonina se localiza predominantemente en las neuronas postsinápticas de la corteza cerebral. Es importante mencionar que este receptor está ligado a la proteína Gq11; por lo tanto, está relacionado con un incremento de la hidrólisis del inositol trifosfato y la concentración intracelular del Ca^{+2} . De la misma manera, el receptor a serotonina 2A (5-HTR2A) se considera un receptor excitatorio acoplado a proteína G, aunque también puede tener un efecto inhibitorio sobre ciertas áreas, como la corteza visual y la corteza orbitofrontal (véase la figura 6.1).

Hablemos ahora del gen que codifica al receptor a serotonina 2A (5-HTR2A). A este gen lo llamamos 5-HTR2A gracias al nombre del receptor a serotonina que codifica. El gen 5-HTR2A está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q14.1-14.2) (véase la figura 6.2). Está compuesto de 20 mil pares de bases y podemos encontrar en él tres exones. Al hacer una comparación entre este gen y el que codifica al receptor a serotonina 1A, el lector recordara que ahora estamos hablando de un gen más largo que el que codifica al receptor a serotonina 1A. Es de suponerse que encontraremos también un mayor número de polimorfismos y estaremos en lo cierto.

De acuerdo con las bases de SNP, hay más de 200 polimorfismos de nucleótido simple, pero los más investigados son los polimorfismos T102C (rs6313) y A-1438G (rs6314).

Figura 6.1.
Representación del receptor a serotonina 2A (5-HT_{2A}) acoplado a proteína G.

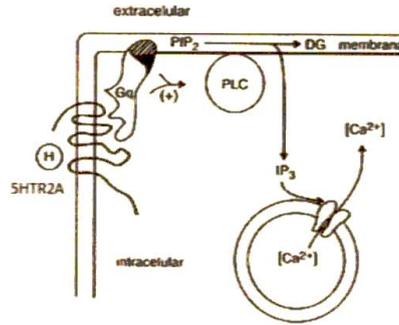


Figura 6.2.
Localización del gen a serotonina 2A.



Antes de que hablemos de los avances genómicos sobre la relación del receptor a serotonina 2A con la conducta suicida es de importancia enfatizar que diversos estudios actualmente publicados reportan que los polimorfismos T102C (rs6313) y el A-1438G (rs6314) del gen que codifica al receptor de serotonina 2A están en completo desequilibrio de ligamiento. ¿Pero qué significa eso? Que los homocigotos -1438 AA (del polimorfismo A-1438G) son los mismos que los homocigotos 102 TT (del polimorfismo T102C), así como que los heterocigotos -1438 AG son los mismos que los heterocigotos 102 TC y, por último, que los homocigotos -1438 GG son los mismos que los homocigotos 102 CC. Esta es la razón por la que muchos investigadores deciden analizar sólo un polimorfismo, ya sea el T102C (rs6313) o el A-1438G (rs6314), pues es innecesario analizar ambos en una población si están en completo desequilibrio de ligamiento.

La relación existente entre el receptor a serotonina 2A con la conducta suicida se analizó por primera vez en un estudio en cerebros de personas que consumaron el suicidio. Un grupo de investigadores analizaron las regiones parietales corticales del cerebro de víctimas de suicidio y encontraron que la densidad de los receptores a serotonina 2A (5-HT_{2A}) estaba sobrerregulada, conocida en inglés como *up regulated*. Esta evidencia científica sugirió que al menos una parte de la patogénesis de la conducta suicida está regulada genéticamente. Como resultado de este descubrimiento, el receptor a serotonina 2A (5-HT_{2A}) se convirtió en un candidato de estudio para estudios de asociación genética posteriores.

Ya se ha comentado la importancia del rol que lleva a cabo el receptor a serotonina en la patogénesis de la conducta suicida. Debido a ello existen diversos estudios de asociación genética entre este receptor y la conducta suicida. Un punto importante de señalar es que el mayor número de estudios realizados son principalmente en poblaciones caucásicas y asiáticas. Como consecuencia de este hecho y dado que el suicidio ha formado parte del control epidemiológico de México y sobre todo del estado de Tabasco, se desarrolló un estudio de asociación genética entre el receptor a serotonina 2A y la conducta suicida. Este estudio estaba enfocado en determinar la presunta asociación del receptor con el intento de suicidio en población tabasqueña.

Lo primero que se realizó fue la captura de pacientes que tuvieran por lo menos un intento de suicidio. A este grupo de pacientes lo seleccionamos de los sujetos que acudieron al servicio de consulta externa del Hospital Regional "Desiderio G. Carbajal" del municipio de Comalcalco del estado de Tabasco, México. Para comparar a los pacientes que habían presentado un intento de suicidio, se seleccionó a individuos voluntarios que estuvieran en una condición saludable para tomarlos como grupo control. El grupo control lo capturamos del Banco de Sangre del mismo hospital de Comalcalco. Es interesante enfatizar que en este estudio el grupo de pacientes con intento de suicidio y el grupo control exclusivamente provienen del municipio de Comalcalco (véase la figura 6.3), con padres y abuelos de ascendencia mexicana. Como consecuencia, se reducen los efectos de la variación y estratificación poblacional, lo cual da una fortaleza importante al estudio.

Figura 6.3.
Mapa de México representando geográficamente el municipio de Comalcalco.



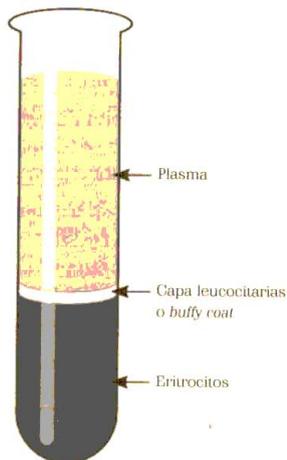
Todos los sujetos que decidieron de forma voluntaria participar en el estudio firmaron un consentimiento informado después de una explicación verbal y escrita de los objetivos de la investigación. Todo el proyecto cumplió las normas de la Declaración de Helsinki y está validado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Después de que se reclutó a los pacientes del Hospital Regional en Comalcalco que intentaron suicidarse, se les diagnosticó siguiendo los criterios de DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición). Este manual fue aplicado a los pacientes por psiquiatras o por psicólogos clínicos con al menos un grado de maestría. El intento de suicidio se definió, conforme a la literatura, como “una conducta autoagresiva con al menos un intento de terminar con la vida”. Establecer este punto fue importante, pues dio la pauta para excluir a los pacientes que tenían conductas de autolesión, pero que no tenían intento de suicidio.

Hablemos ahora de los ensayos genotípicos; se les tomó una muestra de sangre periférica a todos los sujetos incluidos en el estudio y se les

extrajo la capa leucocitaria, también conocida como *buffy coat* (véase la figura 6.4). Cuando se obtuvo la capa leucocitaria de todos los individuos participantes en el estudio, se extrajo el DNA siguiendo la versión modificada del protocolo de Lahiri. Se genotiparon los polimorfismos T102C (rs6313) y A-1438G (rs6314) del gen 5-HTR2A en todos los pacientes utilizando el mismo protocolo para la genotipificación del receptor a serotonina 1A (5-HTR1A) de los capítulos previos.

Figura 6.4.
Representación de la capa leucocitaria o *buffy coat*.



En cuanto al análisis de los datos, se estableció que el equilibrio de Hardy-Weinberg se mediría usando una prueba de Chi-cuadrada de Pearson. Posteriormente, para el análisis de las frecuencias genotípicas y alélicas entre grupos se utilizó una prueba de Chi-cuadrada o una prueba exacta de Fisher. El poder para detectar asociación que da el tamaño de la muestra se midió a través del programa Quanto 1.2; el poder del análisis fue de 0.15 con un nivel de significancia de 0.05.

En este estudio de asociación del gen del receptor a serotonina 2A y el intento de suicidio se reclutó a 161 pacientes (61 hombre y 100 mujeres)

con una edad promedio de 25.5 años (rango de edad 14:56 años) Con respecto a los individuos del grupo control, consistió de 244 voluntarios (84 hombres y 160 mujeres) con una edad promedio de 33.1 años (rango de edad: 14-61 años).

Después de toda la metodología planteada del estudio, vamos a analizar los resultados obtenidos. Primeramente, se estudió el equilibrio de Hardy-Weinberg y para ambos grupos (pacientes y controles) se obtuvo una $p=0.06$, lo que nos muestra que ambos grupos se encuentran dentro del equilibrio. En seguida, se prosiguió a analizar sólo el polimorfismo T102C (rs6314), debido a que cuando se midió el desequilibrio de ligamiento (LD) de este polimorfismo con el A-1438G (rs6311) pudo observarse que en la población tabasqueña está en completo LD, conforme con diversos estudios publicados. Debido a que la muestra de los polimorfismos T102C (rs6313) y A-1438G (rs6311) están en completo LD, el análisis estadístico sólo se realizó con el polimorfismo T102C (rs6313). En el cuadro 6.1 se muestra la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo T102C del gen del receptor a serotonina 2A, tanto las de grupo de pacientes como las del grupo control. En dicho cuadro también puede notarse que se demostró una diferencia significativa en los genotipos ($\chi^2=6.28$, $p=0.04$, $df=2$) y alelos ($\chi^2=6.17$, $p=0.01$, $df=1$, OR 1.48 95 por ciento IC: 1.08-2.03). Esto quiere decir que ser portador del alelo T aumenta el riesgo de presentar la conducta suicida hasta 40 veces más que ser portador del alelo C.

Cuadro 6.1.
Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs6313 (T102C) en la población tabasqueña

Genotipos rs6313	Pacientes	Controles	χ^2	<i>p</i>	<i>df</i>	
TT n (%)	11 (7 %)	9 (4 %)	6.28	0.04	2	
TC n (%)	80 (50 %)	100 (41 %)				
CC n (%)	70 (43 %)	135 (55 %)				
	161	247				
Alelos rs6313	Pacientes	Controles	χ^2	<i>p</i>	<i>df</i>	OR (CI 95 %)
T n (%)	102 (0.31)	118 (0.24)	6.17	0.01	1	1.48 (1.08-2.03)
C n (%)	220 (0.69)	370 (0.76)				
	322	488				

Para recordar al lector, el objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre el polimorfismo T102C (rs6313) del gen del receptor a serotonina 2A (5-HT_{2A}) con el intento de suicidio en una población tabasqueña. En dicho estudio de asociación se encontró una diferencia significativa del polimorfismo T102C (rs6313) con la conducta suicida. Partiendo de estos puntos, es importante enfatizar el hecho de que, a nuestro conocimiento, es el primer estudio hecho en población mexicana.

Pero ahora se preguntaran qué nos muestran los resultados obtenidos en este estudio. ¿Existe concordancia con los estudios ya publicados? Pues iniciemos la discusión sobre el estudio. El análisis estudio de esta investigación reveló una ligera tendencia del alelo T en el grupo de casos. Nuestros resultados están en acuerdo con los reportes del grupo de Tsai *et al.*,¹ ellos en 1999 reportaron que del polimorfismo T102C la frecuencia del alelo T102 estaba incrementada más que la del alelo 102C tanto en el grupo de pacientes como en el grupo control. En el mismo sentido, recientemente Saiz *et al.*² encontraron un exceso del alelo T102 en un grupo de 193 pacientes y un grupo control de 420 individuos. Al igual que el presente estudio, esta evidencia sugiere que el polimorfismo rs6313 del gen del receptor a serotonina 2A (5-HT_{2A}) tal vez esté involucrado en la patogénesis de la conducta suicida. Sin embargo, no hay resultados concluyentes aún.

¿Pero existen estudios que muestren resultados diferentes? La respuesta a la pregunta es sí. En el año 2000, Du *et al.*³ describieron una asociación entre el alelo 102C del polimorfismo T102C y la conducta suicida. A partir de este estudio reportado creció el interés por este tema y promovió una variedad de estudios en poblaciones caucásicas y asiáticas que encontraron una asociación del gen del receptor a serotonina 2A y la conducta suicida. Pero aunque hay muchos estudios que reportaron esta asociación,⁴ también existen otros que no encontraron asociación del alelo T102 ni 102C del polimorfismo T102C del gen 5-HT_{2A} con la conducta suicida.⁵

¹Tsai *et al.*, 1999.

²Saiz *et al.*, 2008.

³Du *et al.*, 2000.

⁴Wrozek *et al.*, 2011; Arias *et al.*, 2001; Correa *et al.*, 2007; Paredses *et al.*, 2008.

⁵Khait *et al.*, 2005; Zhanget *et al.*, 2008; Crawford *et al.*, 2000; Ertrugrul *et al.*, 2004; Bundy *et al.*, 2000; Vaquero Lorenzo *et al.*, 2008; Ono *et al.*, 2001.

Hay diversas explicaciones posibles para esta discrepancia de resultados de acuerdo con esta asociación. Primero, hay diferencias en el grupo de pacientes entre los estudios. Por ejemplo, Du *et al.*⁶ junto con otros autores estudiaron pacientes con depresión mayor que presentan conducta suicida; Wrzosek *et al.*⁷ estudiaron pacientes con intento de suicidio pero que tenían dependencia alcohólica; otros estudios analizaron la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia⁸ y finalmente hay estudios, como el nuestro, que analizaron sólo la conducta suicida.⁹ La segunda posible explicación es que hay diferencias en la heterogeneidad genética. Es decir, las frecuencias alélicas del polimorfismo T102C tal vez puedan depender de la etnia. Sin embargo, la fortaleza principal de nuestro estudio es que sólo se incluyeron individuos del municipio de Comalcalco, con ascendencia de padres y abuelos mexicanos. En consecuencia, hace que la población esté relativamente homogénea.

Es de importancia que en cada estudio de investigación científica se reconozcan las limitaciones tenidas al desarrollar el proyecto. Nosotros reconocemos algunas en este estudio: 1) El tamaño de la muestra es pequeño y tal vez no sea suficiente para detectar una asociación entre la conducta suicida y los efectos del polimorfismo. 2) No pudo realizarse un análisis basado en el género o clasificación por el tipo de intento de suicidio presentado.

A lo largo de este capítulo pudimos aprender la importancia neurobiológica del receptor a serotonina 2A y lo fundamental de su estudio en asociación con la conducta suicida; pudo analizarse también que, a nuestro conocimiento, es el único estudio de asociación genética entre el polimorfismo T102C (rs6313) y la conducta suicida en la población mexicana. A pesar de que se encontró una asociación significativa entre el polimorfismo T102C (rs6313) y la conducta suicida en la población tabasqueña, no puede tomarse como un resultado concluyente. Para esto se necesita la réplica de muchos estudios con muestras más grandes para determinar una asociación concluyente del polimorfismo con la conducta suicida. Es necesario tomar interés en este trastorno y contribuir en la solución o disminución de los efectos que causa en nuestra sociedad.

⁶Du *et al.*, 2000.

⁷Wrzosek *et al.*, 2011.

⁸Ertugul *et al.*, 2004.

⁹Saiz *et al.*, 2008; Vaquero Lorenzo *et al.*, 2008; Saiz *et al.*, 2011.

FUENTES CONSULTADAS

- ARIAS, B., C. Gasto, R. Catalán, B. Gutiérrez, L. Pintor, L. Fananas (2001), "The 5-HT_{2A} Receptor Gene 102T/C Polymorphism is Associated with Suicidal Behavior in Depressed Patients, *Am. J. Med. Genet.*, vol. 105, núm. 8, pp. 801-804.
- BONDY, B., J. Kuznik, T. Baghai, C. Schule, P. Zwanzger, C. Minov, S. de Jonge, R. Rupprecht, H. Meyer, R.R. Engel *et al.* (2000), "Lack of Association of Serotonin-2A Receptor Gene Polymorphism (T102C) with Suicidal Ideation and Suicide", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 96, núm. 6, pp. 834-835.
- CORREA, H., L. de Marco, W. Boson, R. Nicolato, A.L. Teixeira, V.R. Campo, M.A. Romano Silva (2007), "Association Study of T102C 5-HT_{2A} Polymorphism in Schizophrenic Patients: Diagnosis, Psychopathology, and Suicidal Behavior", *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 9, núm. 4, pp. 97-104.
- CRAWFORD, J., G.R. Sutherland, R.D. Goldney (2000), "No Evidence for Association of 5-HT_{2A} Receptor Polymorphism with Suicide", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 96, núm. 6, pp. 879-880.
- DU, L., D. Bakish, Y.D. Lapiere, A.V. Ravindran, P.D. Hrdina (2000), "Association of Polymorphism of Serotonin 2A Receptor Gene with Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 96, núm. 4, pp. 56-60.
- ERTUGRUL, A., J.L. Kennedy, M. Masellis, V.S. Basile, K. Jayathilake, H.Y. Meltzer (2004), "No Association of the T102C Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (HTR2A) with Suicidality in Schizophrenia", *Schizophr Res.*, vol. 69, núms. 2-3, pp. 301-305.
- KHAIT, V.D., Y.Y. Huang, G. Zalsman, M.A. Oquendo, D.A. Brent, J.M. Harkavy-Friedman, J.J. Mann (2005), "Association of Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Binding and the T102C Polymorphism in Depressed and Healthy Caucasian Subjects", *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, núm. 4, pp. 166-172.
- ONO, H., O. Shirakawa, N. Nishiguchi, A. Nishimura, H. Nushida, Y. Ueno, K. Maeda (2004), "Serotonin 2A Receptor Gene Polymorphism is not Associated with Completed Suicide", *J. Psychiatr. Res.*, vol. 35, núm. 3, pp. 173-176.
- PEREDES, B., S.P. Alejandra, G.-P.M. Paz, B. Morales, P. Mercedes, I. Fernández, G. Iván, A. Victoria, C. Eliecer, B. María B *et al.* (2008), "Asociación entre el polimorfismo A-1438G del gen del receptor de serotonina 2A (5HT_{2A}) e impulsividad del comportamiento suicida", *Emergencias*, núm. 20, pp. 93-100.
- SAIZ, P.A., M.P. García-Portilla, B. Paredes, C. Arango, B. Morales, V. Álvarez, E. Coto, M.T. Bascaran, M. Bousoño, J. Bobes (2008), "Association between the A-1438G Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene and Non-impulsive Suicide Attempts", *Psychiatr. Genet.*, vol. 18, núm. 5, pp. 213-218.

- SAIZ, P.A., P. García-Portilla, B. Paredes, P. Corcoran, C. Arango, B. Morales, E. Sotomayor, V. Álvarez, E. Coto, G. Florez *et al.* (2014), "Role of Serotonergic-Related Systems in Suicidal Behavior: Data From a Case-Control Association Study", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 35, núm. 6, pp. 1518-1524.
- TSAI, S.J., C.J. Hong, C.C. Hsu, C.Y. Cheng, W.Y. Liao, H.L. Song, H.C. Lai (1999), "Serotonin-2A Receptor Polymorphism (102T/C) in Mood Disorders", *Psychiatry Res.*, vol. 87, núms. 2-3, pp. 233-237.
- VAQUERO LORENZO, C., E. Baca García, M. Díaz Hernández, M.M. Pérez Rodríguez, P. Fernández Navarro, L. Giner, J.J. Carballo, J. Saiz-Ruiz, J. Fernández Piqueras, E.B. Baldomero *et al.* (2008), "Association Study of Two Polymorphisms of the Serotonin-2A Receptor Gene and Suicide Attempts", *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, vol. 147B, núm. 5, pp. 645-649.
- WRZOSEK, M., J. Łukaszewicz, P. Serafin, A. Jakubczyk, A. Klimkiewicz, H. Matsumoto, K.J. Brower, M. Wojnar (2011), "Association of Polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 Genes with Suicide Attempts in Alcohol Dependence: a Preliminary Report", *Psychiatry Res.*, vol. 190, núm. 4, pp. 149-154.
- ZHANG, J., Y. Shen, G. He, X. Li, J. Meng, S. Guo, H. Li, N. Gu, G. Feng, L. He (2008), "Lack of Association between Three Serotonin Genes and Suicidal Behavior in Chinese Psychiatric Patients", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 32, núm. 2, pp. 467-471.

Estudio metaanalítico del receptor a serotonina 2A

*Y si alguno de vosotros tiene falta de sabiduría,
pidala a Dios, el cual da a todos abundantemente
y sin reproche, y le será dada.*
SANTIAGO, 1:5.

En el capítulo anterior aprendimos la importancia neurobiológica del receptor a serotonina 2A y se estableció su presunta participación en la patogénesis de la conducta suicida; se presentó también un estudio de asociación de *casoscontrol* entre el polimorfismo T102C (rs6313) y el intento de suicidio en población tabasqueña. Asimismo, se estudió la relación de este polimorfismo con la conducta suicida en Tabasco; de la misma manera, se reportó que existen diversos autores que han investigado esta asociación en diferentes poblaciones; pero a pesar de toda la información que hay actualmente, aún no se tienen resultados concluyentes. Por esta razón, se propuso identificar y revisar todos los estudios que analizan la asociación del polimorfismo T102C (rs6313) con el suicidio, con el fin de dar una estimación cuantitativa de todos los estudios publicados. Esto se logró por medio de un estudio *metaanalítico* sobre dicha relación; además, como nos da un número de observaciones y un poder estadístico mayor al de un estudio de un casocontrol, nos dará un mejor panorama para visualizar la relación entre el polimorfismo y la conducta suicida.

El *metaanálisis* que se realizó siguió los criterios de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*). Para iniciar con la descripción del *metaanálisis*, es importante señalar los criterios y los medios utilizados para la identificación y selección de las publicaciones. La búsqueda literaria realizada cubrió desde el año 1997 hasta el 2012. Las

publicaciones se identificaron con los términos “HTR2A and suicidal behavior”, “HTR2A and suicide”, “rs6313 and suicide”, “5-hydroxytryptamine-receptor 2A” y “serotonin receptor 2A” en las bases de datos de PubMed, Ebsco y Web of Science databases. Esta búsqueda también implicó revisar las referencias bibliográficas de los artículos de interés. Por medio de los términos clave utilizados para la búsqueda de publicaciones, encontramos 397 artículos potencialmente relevantes. Pero sólo se seleccionaron los que seguían los siguientes criterios: 1) el estudio debe analizar la relación existente entre rs6313 y la conducta suicida (tomando como conducta suicida: intento, ideación y consumación); 2) haber sido publicados en revistas especializadas; 3) contener datos independientes; 4) ser un estudio *casoscontrol* en el que las frecuencias de los tres genotipos estén claramente establecidas o puedan ser calculadas; 5) el grupo control debe ser de individuos sanos; y 6) deben proveer suficientes datos para la estimación de *Odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza (CI) de 95 por ciento. Los investigadores Thelma Beatriz González Castro y Carlos Alfonso Tovilla Zárata realizaron el escaneo de cada título, resumen y textos completos para determinar la inclusión de un artículo en el *metaanálisis*; los resultados obtenidos se compararon y se resolvieron en consenso.

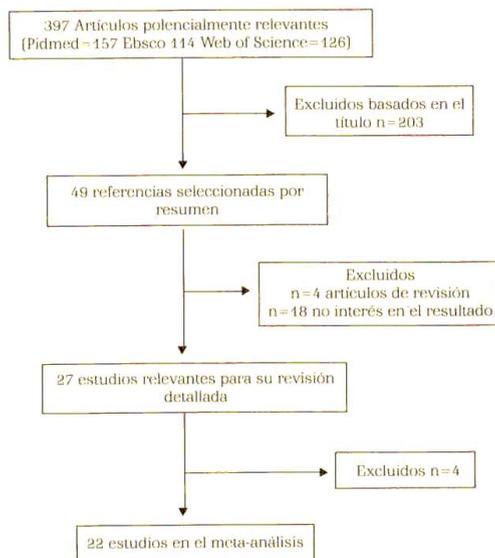
En cuanto a la extracción de los datos, ésta fue realizada por los mismos dos autores, quienes obtuvieron de cada artículo la siguiente información: autores, año de publicación, región, número de casos y controles, edad, origen étnico de los participantes. Por otra parte, los resultados del *metaanálisis* fueron construidos siguiendo las siguientes categorías: a) enfermo expuesto, b) enfermo no expuesto, c) no expuesto enfermo y d) no expuesto no enfermo. El término “enfermo” fue atribuido a los sujetos que presentaron la conducta suicida y el término “expuesto” a los que presentaron el alelo de riesgo.

Después de extraer los datos necesarios de los artículos seleccionados, se estableció la manera en la que se iban a analizar. Básicamente, para el *metaanálisis* se utilizó el programa EPIDAT 3.1 (<http://dxsp.sergas.es>), el cual es un software que está disponible gratuitamente para el análisis epidemiológico de datos tabulados. En el mismo sentido, los datos fueron analizados con el modelo de efectos aleatorios siguiendo los reportes existentes en la literatura. Por otra parte, para solucionar los dos problemas metodológicos principales del *metaanálisis*: la heterogeneidad entre los

ensayos clínicos y los posibles sesgos en las vías de publicación, se utilizó la prueba de Dersimonian and Laird's Q test y fueron calculados Funnel Plots. La prueba Dersimonian and Laird's Q test fue completada con gráficos para ayudar a la visualización de los estudios que favorezcan a la heterogeneidad. Con respecto al Funnel Plots, se estandarizó el efecto de cada uno de los estudios incluidos sobre el eje vertical y la precisión al eje horizontal; esto fue calculado en el programa EPIDAT 3.1. Los resultados del *metaanálisis* fueron expresados como *Odds ratio* (OR), y para terminar con el planteamiento del análisis estadístico se midió el equilibrio de Hardy-Weinberg con una Chi-cuadra (χ^2) para evaluar la distribución genotípica.

Después de la búsqueda y selección de los artículos, la extracción de los datos y el establecimiento del análisis estadístico, vamos hablar acerca de los resultados. La selección de todo el proceso para este *metaanálisis* se muestra en la figura 7.1.

Figura 7.1.
Diagrama de las diferentes fases del *metaanálisis*.



Dicha figura nos muestra que un total de 397 estudios fueron localizados cuando se introdujeron los términos clave, pero de ese número de artículos sólo se incluyeron 23, junto con el presentado en el capítulo anterior en población tabasqueña; los 23 estudios engloban 2,566 casos y 3,989 controles. En adición a esto, Li *et al.* realizaron un *metaanálisis* del polimorfismo T102C (rs6313) asociado con la conducta suicida, pero el presente estudio incluye 612 casos y 1,129 controles más que el de Li. Por otra parte, de los 23 estudios, 13 son de población caucásica, seis de población asiática y cuatro de diferentes etnias (véase el cuadro 7.4).

Al calcular el equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo de pacientes y el grupo control, se obtuvo una $p > 0.05$, con excepción de los grupos control de Du *et al.* ($p = 0.004$), Turecki *et al.* ($p = 0.009$) y Crawford *et al.* ($p = 0.004$); de la misma manera, cuando se exploraron todas las poblaciones como un combinado, ambos grupos seguían estando en equilibrio de ligamiento con una $p = 0.19$ y $p = 0.92$, respectivamente.

El lector puede observar en la figura 7.2 el OR combinado de todos los estudios, indicando una asociación no significativa del alelo C del polimorfismo T102C (rs6313) con la conducta suicida (modelo de efectos aleatorios: OR: 1.14; 95 por ciento CI 0.96-1.35; $p(Z) = 0.07$). Al analizar los 23 estudios, pudo observarse heterogeneidad ($Q = 75.03$ $df = 20$; $p = < 0.0001$) (véase la figura 7.3). Por consiguiente, se realizó un segundo análisis, pero sólo incluyendo estudios dentro de la curva de heterogeneidad (Crawford *et al.*, Zhang *et al.*, Du *et al.*, Turecki *et al.* y el estudio de asociación del polimorfismo T102C (rs6313) con la conducta suicida presentado en el capítulo anterior. Sin embargo, no pudo encontrarse tampoco ninguna asociación del alelo 102C con la conducta suicida (OR: 1.03; 95 por ciento CI 0.93-1.13; $p(Z) = 0.44$) (véase la figura 7.4). En cuanto a la prueba de Egger, no evidenció sesgo en las vías de publicación ($t = 1.37$, $df = 19$; $p = 0.18$) (véase la figura 7.5).

Cuadro 7.1.
Descripción de los 23 estudios de asociación del polimorfismo T102C (rs6313) y la conducta suicida

Autor (año)	Tamaño de la muestra (casos/control)	Población	Número de alelo C	Genero (hombre/mujer)		Edad promedio	
				Casos	Controles	Casos	Controles
Tan(2002)	47/94	Asiática	32	47	94		
Pooley (2003)	429/329	Caucásica	154	52/77	138/191	38	38
Chen (2004)	471/523	Asiática	193	314	308/215		
Saiz (2008)	193/420	Caucásica	196	70/123	216/204	35	40
Du (2000)	42/131	Caucásica	99	48/30	61/70	40	36
Wrsozek (2011)	38/118	Caucásica	33	26/12	81/29	>18	>18
Khait (2005)	52/63	Caucásica	54	30/24	12/51	37	40
Correa (2007)	42/85	Brasiléña	83	23/19	45/40		
Vaquero (2008)	441/410	Caucásica	472	161/280	237-173	38	36
Du (1999)	24/31	Húngara	32	24	31	45	50
Bondy (2000)	131/125	Caucásica	142	91/40	60/75	46	47
Zhang (2008)	297/303	Asiática	229	171/126	217/112	46	43
Preuss (2000)	45/117	Caucásica	52	45	56/61	47	47
Preuss (2000)	62/117	Caucásica	66	62	56/61	47	47
Ertugrul (2004)	71/26	Caucásica y afroamericana	49	26/12	81/29		
Crawford (2002)	78/131	Caucásica	73	68	95		
Crawford (2002)	68/95	Caucásica	99	78	131		
Turecki (1999)	56/126	Caucásica	68	56	126	36	33
Ono (2004)	151/163	Asiática	157	106/45	108/55	47	47
Zhang (1997)	45/150	Asiática	21	15	65/85	33	37
Tsai (1999)	61/96	Asiática	49	61	96	71	71
Arias (2004)	33/164	Caucásica	42	33	83/71	55	41
Tovilla (2012)	161/247	Mexicana	220	61/100	62/185	25	33

Figura 7.2
Odds ratio y Forest plot del modelo de estudio alelo 102C vs alelo T102.

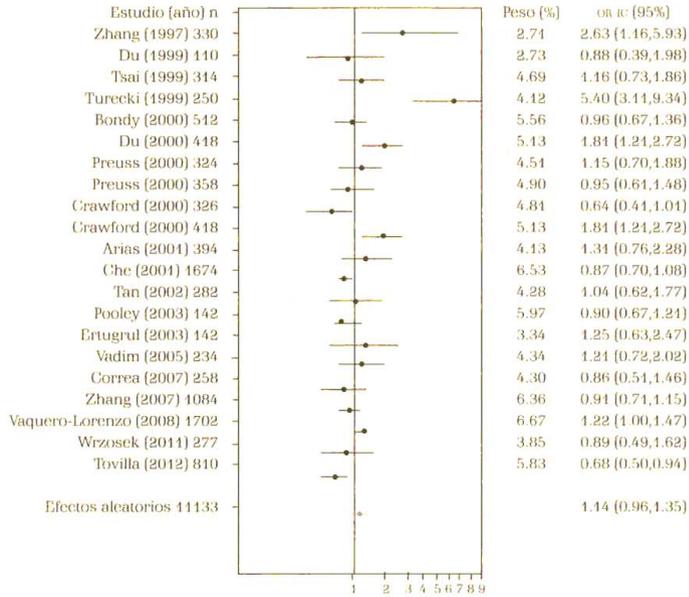


Figura 7.3.
Funnel plot para estudio de asociación de alelo T102 vs alelo 102C.

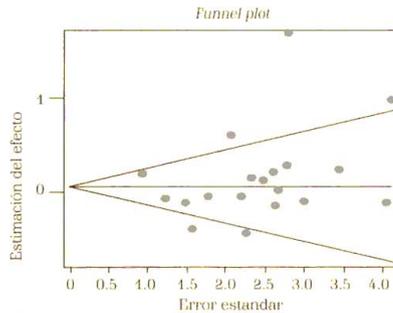


Figura 7.4
Odds ratio y Forest plot del modelo de estudio alelo 102C vs alelo T102

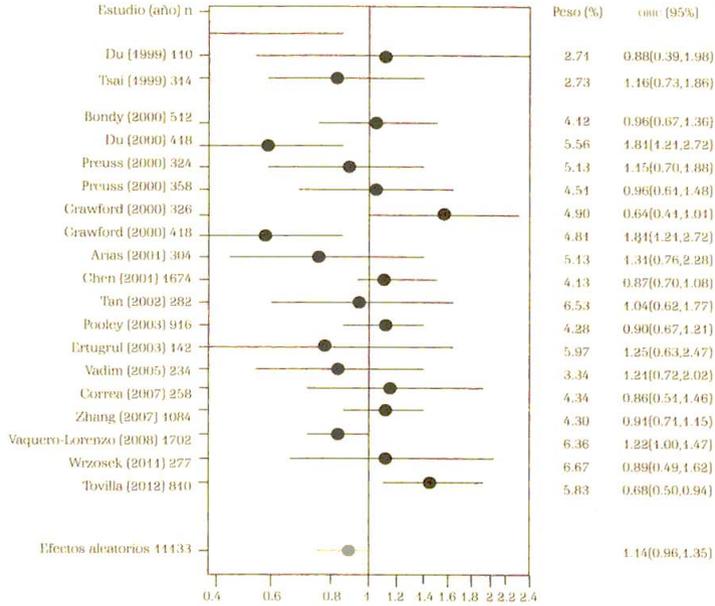
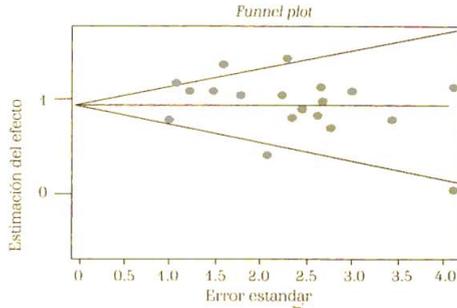


Figura 7.5.
Funnel plot para estudio de asociación de alelo T102 vs alelo 102C.



Metaanálisis de los estudios casoscontrol de los alelos T y C del polimorfismo T102C del gen 5-HT2A en individuos con conducta suicida
 Cuadro 7.2.

Referencias	Numeros de alelos T		Numeros de alelos C		Odds ratio (95 por ciento ic)	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Alelo T	Alelo C
Correa	91	41	83	43	1.14 [0.68 - 1.93]	1.14 [0.68 - 1.93]
Wirzsek	24	87	33	133	1.41[0.61 - 2.00]	1.41[0.61 - 2.00]
Zhang	287	303	229	265	1.09 [0.86 - 1.39]	1.09 [0.86 - 1.39]
Vadim	54	69	54	57	0.82 [0.49 - 1.38]	0.82 [0.49 - 1.38]
Du	57	134	99	128	0.55 [0.36 - 0.8254]	1.13 [0.50 - 2.53]
Vaquero Lorenzo	410	422	472	398	0.81[0.67- 0.99]	0.81 [0.67- 0.99]
Du	46	19	32	43	1.13 (0.50 - 2.53)	0.55 (0.36 - 0.82)
Bondy	120	112	142	138	1.04 (0.73- 1.47)	1.04 (0.73 - 1.47)
Zhang	9	159	21	144	1.09 [0.86 - 1.39]	1.09 [0.86 - 1.39]
Arias	24	141	42	187	0.75 (0.43 - 1.30)	0.38 [0.16 - 0.85]
Tsai	73	122	49	70	0.85 (0.53 - 1.36)	0.85[0.53 - 1.36]
Turecki	40	108	68	34	0.48 [0.10 - 0.32]	0.18 [0.10 - 0.32]
Preuss	38	107	52	127	0.86 (0.53 - 1.41)	0.55 (0.36 - 0.82)
Preuss	58	107	66	127	1.04 (0.67 - 1.61)	1.04 (0.67 - 1.61)
Crawford	63	68	73	122	1.54 [0.98 - 2.42]	1.54 [0.98 - 2.42]
Crawford	57	134	99	128	0.55 (0.36 - 0.82)	0.55 (0.36 - 0.82)
Eruugrul	39	27	49	27	0.79 (0.40 - 1.56)	0.79 [0.40 - 1.56]
Tan	62	126	32	62	0.95 (0.56 - 1.60)	0.95 [0.56 - 1.60]
Pooley	104	249	154	409	1.10 (0.82 - 1.48)	1.10 [0.82 - 1.48]
Chen	435	694	193	352	1.14 [0.92- 1.41]	1.14 [0.92 - 1.41]
Tovilla	102	118	220	370	1.45 (1.06 - 1.98)	1.45 (1.06 - 1.98)
Ono	145	169	157	157		
Saiz	190	378	196	462		
Random effects	2498	3894	2615	3980	0.87 [0.73 - 1.03]	0.87[0.73 - 1.03]

Cuadro 7.3.
Resultados de la población caucásica y asiática con la conducta suicida.

	OR	IC (95 por ciento)
Todos con heterogeneidad	1.14	(0.96,1.35)
Todos sin heterogeneidad	1.03	(0.93,1.13)
Caucásicos con heterogeneidad	28.3704	(16.91,47.57)
Caucásicos sin heterogeneidad	1.09	(0.96,1.23)
Asiáticos con heterogeneidad	1.02	(0.86,1.22)
Asiáticos sin heterogeneidad	0.96	(0.84,1.09)

Un punto importante de señalar es que cuando se analizó el alelo 102C con el modelo de efectos fijos, se observó una asociación significativa. Sin embargo, se optó por utilizar en este *metaanálisis* el modelo de efectos aleatorios, debido a que éste cuenta con fuerza adicional para medir la variación interestudios cuando la heterogeneidad existe. Por otra parte, el modelo de efectos fijos asume que los estudios incluidos en el *metaanálisis* están estimando a un mismo y único tamaño de efecto paramétrico o poblacional, por lo que la única variabilidad asumida en los estudios individuales es la debida a error de muestro aleatorio.

Por lo que respecta al análisis realizado en la población caucásica y asiática, no se encontró ninguna asociación, ni con el análisis con heterogeneidad ni sin heterogeneidad. Pero se necesitan más estudios con muestras más grandes para determinar concluyentemente si existe la asociación entre el polimorfismo T102C (rs6313) y la conducta suicida. Del mismo modo, es muy importante definir con exactitud en los estudios el fenotipo con el fin de tener estudios más integrales.

Para finalizar con la descripción del presente estudio *metaanalítico*, reconocemos ciertas limitaciones en el momento de realizar el análisis: 1) los estudios incluidos, estaban limitados a los artículos publicados; 2) no se realizó un subanálisis comparando el intento de suicidio con el suicidio consumado; y 3) tampoco se realizó un análisis basado en género.

En conclusión, después de todos los análisis hechos en el presente *metaanálisis*, no pudo encontrarse la asociación entre el polimorfismo T102C (rs6313) con la conducta suicida. Sin embargo, es necesario seguir analizando esta relación con *metaanálisis* con estudios más grandes, seguir explorando la asociación en diferentes poblaciones y sobre todo en la población mexicana, ya que no existen reportes publicados al respecto.

FUENTES CONSULTADAS

- ARIAS, B. *et al.* (2004), "The 5-HT_{2A} Receptor Gene 102T/C Polymorphism is Associated with Suicidal Behavior in Depressed Patients", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 105, núm. 8, pp. 801-804.
- BONDY, B. *et al.* (2000), "Lack of Association of Serotonin-2A Receptor Gene Polymorphism (T102C) with Suicidal Ideation and Suicide", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 96, núm. 6, pp. 831-835.
- CHEN, R.Y. *et al.* (2001), "No Association between T102C Polymorphism of Serotonin-2A Receptor Gene and Clinical Phenotypes of Chinese Schizophrenic Patients", *Psychiatry Res.*, vol. 105, núm. 3, pp. 175-185.
- CORREA, H. *et al.* (2002), "Analysis of T102C 5HT_{2A} Polymorphism in Brazilian Psychiatric Inpatients: Relationship with Suicidal Behavior", *Cell Mol. Neurobiol.*, vol. 22, núms. 5-6, pp. 813-817.
- CRAWFORD, J., G.R. Sutherland y R.D. Goldney (2000), "No Evidence for Association of 5HT_{2A} Receptor Polymorphism with Suicide", *Am. J. Med. Genet.*, diciembre 4, vol. 96, núm. 6, pp. 879-880.
- DU, L. *et al.* (2000), "Association of Polymorphism of Serotonin 2A Receptor Gene with Suicidal Ideation in Major Depressive Disorder", *Am. J. Med. Genet.*, vol. 96, núm. 4, pp. 56-60.
- (1999), "Frequency of Long Allele in Serotonin Transporter Gene is Increased in Depressed Suicide Victims", *Biol. Psychiatry*, vol. 46, núm. 2, pp. 196-201.
- ERTUGRUL, A. *et al.* (2004), "No Association of the T102C Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene (HTR_{2A}) with Suicidality in Schizophrenia", *Schizophr Res.*, vol. 69, núms. 2-3, pp. 304-305.
- KHAIT, V.D. *et al.* (2005), "Association of Serotonin 5HT_{2A} Receptor Binding and the T102C Polymorphism in Depressed and Healthy Caucasian Subjects", *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, núm. 4, pp. 166-172.
- ONO, H. *et al.* (2001), "Serotonin 2A Receptor Gene Polymorphism is not Associated with Completed Suicide", *J. Psychiatr. Res.*, vol. 35, núm. 3, pp. 173-176.
- POOLEY, E.C. *et al.* (2003), "Deliberate Self-Harm is Associated with Allelic Variation in the Tryptophan Hydroxylase Gene (TPH A779C), but not with Polymorphisms in Five Other Serotonergic Genes", *Psychol. Med.*, vol. 33, núm. 5, pp. 775-783.
- PREUSS, U.W. *et al.* (2000), "No Association Between Suicidal Behavior and 5-HT_{2A}-T102C Polymorphism in Alcohol Dependents", *Am. J. Med. Genet.*, diciembre 4, vol. 96, núm. 6, pp. 877-878.

- SAIZ, P.A. *et al.* (2008), "Association between the A-1438G Polymorphism of the Serotonin 2A Receptor Gene and Nonimpulsive Suicide Attempts", *Psychiatr. Genet.*, vol. 18, núm. 5, pp. 213-218.
- SWARTZ, M.K. (2011), "The PRISMA Statement: a Guideline for Systematic Reviews and Meta-Analyses", *J. Pediatr Health Care*, enero-febrero, vol. 25, núm. 1, pp. 1-2.
- TAN, E.C. *et al.* (2002), "No Evidence for Association of the T102C Polymorphism in the Serotonin type 2A Receptor with Suicidal Behavior in Schizophrenia", *Am. J. Med. Genet.*, abril 8, vol. 114, núm. 3, pp. 321-322.
- TSAI, S.J. *et al.* (1999), "Serotonin-2A Receptor Polymorphism (102T/C) in Mood Disorders", *Psychiatry Res.*, vol. 87, núms. 2-3, pp. 233-237.
- TURECKI, G. *et al.* (1999), "Prediction of Level of Serotonin 2A Receptor Binding by Serotonin Receptor 2A Genetic Variation in Postmortem Brain Samples from Subjects who did or did not Commit Suicide", *Am. J. Psychiatry*, vol. 156, núm. 9, pp. 1456-1458.
- VAQUERO LORENZO, C. *et al.* (2008), "Association Study of Two Polymorphisms of the Serotonin-2A Receptor Gene and Suicide Attempts", *Am. J. Med. Genet.*, parte B, Neuropsychiatr Genet., vol. 5, núm. 5, pp. 645-649.
- WRZOSEK, M. *et al.* (2011), "Association of Polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 Genes with Suicide Attempts in Alcohol Dependence: a Preliminary Report", *Psychiatry Res.*, vol. 190, núm. 1, pp. 149-151.
- ZHANG, H.Y. *et al.* (1997), "Serotonin2A Receptor Gene Polymorphism in Mood Disorders", *Biol. Psychiatry*, vol. 41, núm. 7, pp. 768-773.
- ZHANG, J. *et al.* (2008), "Lack of Association between Three Serotonin Genes and Suicidal Behavior in Chinese Psychiatric Patients", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, vol. 32, núm. 2, pp. 467-471.

El gen COMT y la conducta suicida

María Lilia López Narváez y
Fátima Cristell Martínez Hernández

*Cuando la sabiduría entrare en tu corazón, y la
ciencia fuere grata a tu alma, la discreción te
guardará; te preservará la inteligencia, para librar-
te del mal camino.
PROVERBIOS, 2:7-12.*

A lo largo de los capítulos precedentes pudo observarse de la gran cantidad de estudios realizados; sin embargo, los genes específicos que contribuyen a la vulnerabilidad del comportamiento suicida son desconocidos, ya que los resultados que presentamos son observables en nuestra población, pero es necesario que se repliquen en otras poblaciones y con alto número de pacientes.

Por otro lado, estudios realizados en familias nos han mostrado que los pacientes más propensos a expresar comportamiento suicida provienen de padres con antecedentes de comportamiento suicida. La heredabilidad observada va de 40-50 por ciento aproximadamente; esto es muy alto y nos deja ver que en la conducta suicida esta presente un componente genético.

Un gran número de estudios en gemelos también ha sido reportado. Los datos de siete estudios de gemelos reportan tasas de concordancia para el suicidio y la conducta suicida de 23.5 por ciento en gemelos homocigóticos y de 0.13 por ciento en gemelos dicigóticos. De igual manera, estudios en familias con hijos adoptados dejan ver que en este trastorno existe un componente genético.

Pues bien, uno de los genes candidatos en el estudio del comportamiento suicida es el gen COMT. Las funciones biológicas de la enzima COMT lo convierten en un gen atractivo para su estudio en relación con la conducta suicida. COMT es una enzima importante para catabolismo de la dopamina.

El gen COMT codifica la enzima Catecol-O-metil-transferasa. Ésta es una enzima citoplasmática presente en tejidos neuronales y extraneuronales. Esta enzima es el resultado de la unión de tres grupos funcionales en una molécula. El grupo freno, catecol y la N-transferasa. La principal función de la enzima es la biotransformación de compuestos, entre los que encuentran neurotransmisores y hormonas; sin embargo, dado el uso que tienen en el sistema nervioso central, las de mayor importancia fisiológica son dopamina, noradrenalina y adrenalina.

El gen COMT se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 22 en la región 22q11. Comprende 28 kb y contiene seis exones. Un polimorfismo común del gen COMT es la variante val108/158met (rs4680). Este polimorfismo se debe a una transición de G a A en el codón 158 en la proteína unida a membrana y al codón 108 de la forma soluble de COMT. Este cambio resulta en la sustitución del aminoácido valina (val) por metionina (MET).

El ser portador del alelo COMTmet tiene implicaciones funcionales, pues se conoce que la enzima con la sustitución met presenta entre tres y cuatro veces menos actividad enzimática, cuando se compara con la enzima COMTval; de igual manera, se observa que el genotipo COMTval/met tiene actividad intermedia. El lector puede ver en este punto la relevancia de asociar las variables alélicas con la conducta suicida, pues se propone que pacientes que son portadores del alelo met presentan mayor riesgo de intentos de suicidio.

Hasta la fecha, el polimorfismo rs4680 del gen COMT ha sido asociado con un número de trastornos que incluyen: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo y la enfermedad de Parkinson.

Varios estudios han investigado la asociación entre rs4680 de COMT y conducta suicida.

Actualmente, se encontraron al menos 14 estudios de tipo caso-control que evalúan el papel de este polimorfismo en la conducta suicida. Sin embargo, la asociación de COMT y la conducta suicida es controversial porque algunos estudios reportan asociación positiva y no asociación.

Nuestro equipo de investigación elaboró un estudio para observar si la asociación reportada en otros países también se observa en la población mexicana.

Para la elaboración del estudio se llevó a cabo una selección de un grupo de 105 pacientes que presentaron al menos un intento de suicidio. Los pacientes fueron captados del servicio de consulta externa del Hospital General de Comalcalco “Desiderio G Rosado Carbajal” (este hospital se localiza en la ciudad de Comalcalco, Tabasco) y del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente en la Ciudad de México. Si el lector se pregunta por qué captar pacientes de dos lugares distintos, la respuesta es la siguiente: este estudio se llevó a cabo en el año 2010. En esas fechas aun no teníamos una muestra de personas con intentos de suicidio que fuera representativa para la población tabasqueña, por lo que la mitad de los pacientes fueron captados en la Ciudad de México. Estos pacientes habían intentado suicidarse entre enero y agosto de 2010. Además, como grupo control se anexaron 236 voluntarios, que tras una valoración mediante entrevista médica se observaron clínica y psiquiátricamente sanos. Todos los sujetos estudiados son de nacionalidad mexicana. Todos los participantes son descendientes de padres y abuelos mexicanos para reducir la variación étnica y disminuir los efectos de la estratificación poblacional.

Los participantes dieron su consentimiento para participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado previamente explicado por el personal que realizó su valoración. Es importante mencionar que el estudio cumplió con los estándares éticos aprobados en la declaración de Helsinki en 1964.

Un total de 105 pacientes (55 hombres, 50 mujeres) fueron incluidos en el estudio. La edad media de los sujetos fue de 30.5 años (desviación estándar 11.40) y con un rango de 14-59 años. Dentro de este grupo de pacientes algunos presentaban algún trastorno mental. Trastorno de ansiedad, 35 pacientes; esquizofrenia, 50 pacientes, y 20 no fueron diagnosticados.

De los 105 pacientes con intento suicida, 34 (32.4 por ciento) tuvieron el genotipo COMT_{val}/val; 58 (55.2 por ciento) el genotipo COMT_{val}/met, y 13 (12.4 por ciento) el genotipo COMT/met. En el grupo control, 80 individuos (33.2 por ciento) presentaron el genotipo COMT_{val}/val, 112 (47.6 por ciento) el genotipo COMT_{val}/met y 44 (15.7 por ciento) para el genotipo COMT/met. Al realizar el análisis estadístico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas por genotipos ($p=0.26$) ni por alelos ($p=0.56$) entre pacientes y grupo control.-

Nosotros concluimos que al menos en nuestro estudio de *casoscontrol* no encontramos una asociación entre COMT y la conducta suicida en población mexicana. Sin embargo, reconocemos que se requiere la realización de más estudios, con una muestra de pacientes más amplia, los cuales serán necesarios para determinar verdaderamente la asociación entre COMT y la conducta suicida.

Sin embargo, en la literatura se han reportado estudios de asociación realizados en diferentes poblaciones, por lo que diseñamos un estudio para analizar todos los datos publicados en un *metaanálisis*.

Se realizó una búsqueda en la literatura del periodo que comprende enero a marzo de 2014. La búsqueda de las publicaciones se realizó en dos bases de datos: Medline y Web of Science. Las palabras que usamos para la búsqueda fueron “COMT and suicidal behavior”, “COMT and suicide”, “rs4680 and suicidal behavior”, “rs4680 and suicide” and “COMT val/met and suicide”. La búsqueda de igual manera incluye la revisión de la bibliografía citada en las publicaciones, utilizando los artículos para identificar publicaciones adicionales no anexadas en la búsqueda electrónica.

Los artículos debían cumplir un criterio para ser seleccionados, los cuales se mencionan a continuación: ser publicados en revistas científicas, estar debidamente escritos en inglés, contener datos independientes, ser estudios de asociación de casos y controles en los cuales las frecuencias de los tres genotipos se encontraban de manera explícita o pueden ser calculados, y el manejo de individuos sanos y controles. Este último criterio fue muy relevante debido a la comparación requerida dentro del estudio entre casos y controles. De igual manera, anexamos un artículo que consiste sólo de casos, porque la n en este estudio era grande y aportaba gran información al estudio. Dada la característica de este estudio, se realizó un ajuste basado en otros estudios encontrados en la literatura que sí anexaban un grupo de control.

Con una cuidadosa selección en la búsqueda de información en la literatura, se encontró un total de 18 artículos donde fue identificado el gen COMT, pero tan sólo 12 fueron incluidos en este *metaanálisis*, introduciendo nuestro estudio *casoscontrol*. La razón de excluir seis trabajos fue porque no llenaban los criterios de inclusión establecidos.

El lector recordará que el objetivo del *metaanálisis* es analizar toda la evidencia, por lo que reunimos en este estudio un total de 2,723 casos y

1,886 control; este número de pacientes representa la mayor cantidad de datos reportados en un *metaanálisis* de COMT y la conducta suicida.

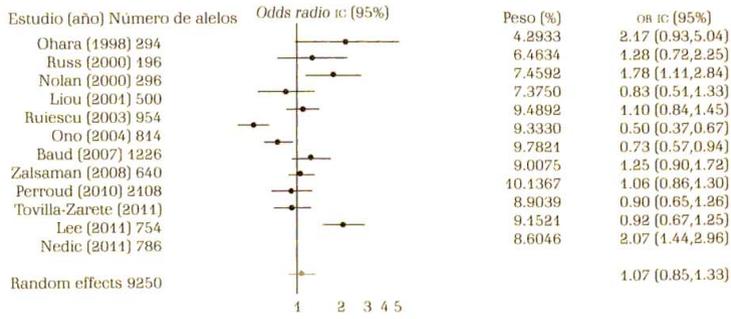
En nuestro estudio no se encontró ninguna asociación entre los alelos COMTmet o COMTval y la conducta suicida (véase la figura 8.1). Esto sugiere que el efecto del polimorfismo hacia la conducta suicida puede estar relacionado con la problemática de suicidios completados y no con el intento de suicidio, que fue lo que nosotros analizamos. De igual manera, puede sugerir que COMT no está asociado con la conducta suicida.

Nosotros sólo realizamos una asociación con la conducta suicida orientada hacia el intento suicida debido a que se tenía prevista la relación de COMT con los intentos de suicidios, mismo que se ha considerado como limitación dentro de nuestro estudio.

Sin embargo, otro estudio, en el cual se analizaron las diferencias genotípicas con respecto a la letalidad de intentos suicidios con métodos violentos, reportó resultados similares a los nuestros.

En la figura 8.1 se muestra el OR agrupado de todos los estudios. Esto nos indica una asociación no significativa del alelo, se reunieron datos del polimorfismo COMTval/met y la conducta suicida (Modelo de efectos aleatorios: OR: 1,07, IC 95 por ciento 0.85-1.33). Nuestros resultados están de acuerdo con los *metaanálisis* previamente publicados en el que no hay asociación del alelo met o val en la conducta suicida.

Figura 8.1.
Odds ratio para el alelo met del polimorfismo val/158 met del gen COMT en pacientes con conducta suicida.



Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Carece de una escala específica donde podamos medir, por ejemplo, la impulsividad o la depresión de *casoscontrol* y poder relacionar esta asociación con la genética de la enfermedad. Otra posible limitación es que es probable que exista sesgo en las publicaciones consideradas, pues muchos de los estudios de no asociación no son reportados o son publicados en menor frecuencia. Finalmente, en nuestro estudio no realizamos una diferencia entre género, y quizá el efecto de COMT en la conducta suicida pueda estar asociado a un género en específico.

Nosotros concluimos que al menos en nuestro estudio *casoscontrol* y *metaanalítico* no encontramos una asociación entre COMTmet y la conducta suicida en población mexicana. Sin embargo, se requerirá la realización de más estudios, con una muestra más amplia de casos y control, los cuales serán necesarios para determinar verdaderamente una asociación de COMT y la conducta suicida.

CONSIDERACIONES FINALES

Estimado lector: en este libro hemos considerado los avances en genómica del suicidio, en particular la experiencia en el estado de Tabasco. Así como encontramos polimorfismos no asociados con ella, se observaron hallazgos de asociación con ella. En general, se encontraron dos polimorfismos asociados con la conducta suicida. El polimorfismo rs1423691 del gen HTR1A y el polimorfismo rs6343 del gen HTR2A. Esto nos confirma que no sólo es un gen el causante de la conducta suicida. Más bien hablamos de genes de susceptibilidad. Como se explicó en capítulos anteriores, ser portador de alelos de riesgo aumenta la probabilidad de presentar la conducta suicida, pero no significa que todo el que tiene el alelo de riesgo presentará esta conducta, por lo que no es sólo un gen el causante de los trastornos complejos; sin embargo, es necesario conocer, y fue lo que presentamos en este trabajo, cuáles son los genes de susceptibilidad a la conducta suicida. Esto no quiere decir que sean los únicos; sin embargo, es buen inicio reportar los primeros genes de riesgo en la población tabasqueña. Si bien la contribución de estos genes es limitada, nos permite ver el papel que juegan en la población estudiada.

Es muy importante señalar que en el estado de Tabasco, México, no existen estudios que analicen el papel de los genes en relación con la conducta suicida, así que esta obra es una primicia en este campo de estudio. Este trabajo aporta evidencia de que existen factores predisponentes a la conducta suicida en la población tabasqueña. Llena un vacío existente al poder analizar de manera holística los factores predisponentes. Conocer éstos puede traernos nuevas alternativas para el manejo de riesgo en los pacientes.

Este acercamiento al estudio de la genómica del suicidio nos permite ver otros campos de investigación, como el poder identificar características anatómicas, neurocognitivas, rasgos de personalidad y factores epigenéticos para la identificación concreta de endofenotipos que puedan ayudar a prevenir el suicidio consumado. Finalmente, es importante tener en cuenta que, aunado a los factores genómicos, deben considerarse los constantes cambios y transiciones sociales y económicas para identificar ambientes que resulten favorables para la prevención de la conducta suicida.

Sobre los autores

Carlos Alfonso Tovilla Zárate

División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México.

Isela Esther Juárez Rojop

Laboratorio de Metabolismo de Lípidos, Centro de Investigación, División Académica de Ciencias de la Salud

Thelma Beatriz González Castro

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

COLABORACIONES

Fátima Cristhel Martínez Hernández

División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México.

María Lilia López Narváez

Centro de Investigación Genómica, Comalcalco, Tabasco, México. Hospital General de Yajalón, Chiapas, México.

Alma Delia Genis Mendoza.

Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaría de Salud, México, D.F., México.
Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen), México, D.F., México.

Los resultados reportados en este libro fueron publicados previamente en los siguientes artículos:

“No Association Between COMT val158MET Polymorphism and Suicidal Behavior: Meta-analysis and New Data”, *BMC Psychiatry*, 2014, núm. 14, p. 151.

“No Association Between the HTR1A Gene and Suicidal Behavior: a Meta-analysis”, *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2012, núm. 34, pp. 38-42.

“Association of the 5-HTR2A Gene with Suicidal Behavior: Case-control Study and Updated Meta-analysis”, *BMC Psychiatry*, 2013, núm. 13, p. 25.

Índice de figuras

Figura 2.1 Abordaje metodológico de las enfermedades complejas	16
Figura 3.1 Esquema que representa al receptor 5-HTR1A en la neurona pre y posináptica.	19
Figura 3.2 Localización del gen 5-HTR1A.	20
Figura 3.3 <i>Odds ratio</i> (riesgo de probabilidades) para el alelo G del polimorfismo rs6295 del gen HTR1A de individuos con intento de suicidio	22
Figura 3.4 Gráfico de L'Abbé para el metaanálisis del polimorfismo rs6295 del gen HTR1A de individuos con intento de suicidio	23
Figura 3.5 Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de Intervalo de confianza para cada uno de los estudios sin la presencia de heterogeneidad.	23
Figura 4.1 Región del promotor del gen 5-HTR1A. Modelo que representa la posición de los polimorfismos estudiados por genotipificación en el gen 5-HTR1A. Todos los polimorfismos se encuentran en la región del promotor.	26
Figura 4.2 Desequilibrio de ligamiento entre los marcadores rs6295, rs878567 y rs1423691 del gen 5-HTR1A en casos (pacientes con intento de suicidio) y control (personas sanas).	29
Figura 5.1 Características descriptivas de los nueve estudios incluidos en el segundo metaanálisis realizado para conocer el papel del polimorfismo rs6295(C-1019G) del gen 5-HTR1A en la conducta suicida	34
Figura 5.2 Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de intervalo de confianza para cada uno de los estudios con la presencia de heterogeneidad	35

Figura 5.3 Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios, 95 por ciento de intervalo de confianza para cada uno de los estudios sin la presencia de heterogeneidad	36
Figura 6.1 Representación del receptor a serotonina 2a (5-HT _{2A}) acoplado a proteína G.	38
Figura 6.2 Localización del gen a serotonina 2a	38
Figura 6.3 Mapa de México representando geográficamente el municipio de Comalcalco	40
Figura 6.4 Representación de la capa leucocitaria o <i>buffy coat</i>	41
Figura 7.1 Diagrama de las diferentes fases del metaanálisis.	49
Figura 7.2 <i>Odds ratio</i> y Forest plot del modelo de estudio alelo 102C vs alelo T102.	52
Figura 7.3 <i>Funnel plot</i> para estudio de asociación de alelo T102 vs alelo 102C.	52
Figura 7.4 <i>Odds ratio</i> y Forest plot del modelo de estudio alelo 102C vs alelo T102	53
Figura 7.5 <i>Funnel plot</i> para estudio de asociación de alelo T102 vs alelo 102C.	53
Figura 7.6 <i>Funnel plot</i> para el estudio de asociación de población caucásica.	54
Figura 7.7 <i>Funnel plot</i> para el estudio de asociación de población asiática.	55
Figura 7.8 <i>Odds ratio</i> para el alelo MET del polimorfismo val/158 MET del gen COMT en pacientes con conducta suicida.	65

Índice de cuadros

Cuadro 3.1 Características descriptivas de cinco estudios casoscontrol que analizan el papel del polimorfismo rs6295 del gen 5-HTR1A y la conducta suicida.....	21
Cuadro 4.4 Distribución de la frecuencia de genotipos y alelos de los polimorfismos rs6292, rs1423691 y rs878567 del gen 5-HTR1A en pacientes con intento de suicidio y población control en población tabasqueña.	28
Cuadro 6.4 Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs6313 (T102C) en la población tabasqueña	42
Cuadro 7.1 Descripción de los 23 estudios de asociación del polimorfismo T102C (rs6313) y la conducta suicida	51
Cuadro 7.2. Metaanálisis de los estudios casoscontrol de los alelos T y C del polimorfismo T102C del gen 5-HTR2A en individuos con conducta suicida	56
Cuadro 7.3. Resultados de la población caucásica y asiática con la conducta suicida.	57

Índice

Capítulo 1	
¿POR QUÉ ESTUDIAR LA CONDUCTA SUICIDA?	5
Fuente consultada	8
Capítulo 2	
GENÉTICA MOLECULAR EN EL COMPORTAMIENTO SUICIDA	9
<i>Alma Delia Genis Mendoza</i>	9
Estudios de ligamiento	9
Asociación en presencia de ligamiento	11
Estudios de asociación	12
Estudio de casoscontrol	12
Genes candidatos	14
Conclusiones	17
Fuentes consultadas	17
Capítulo 3	
PRIMER META-ANÁLISIS DE 5-HTR1A EN LA LITERATURA	19
Capítulo 4	
ASOCIACIÓN DE 5-HTR1A Y SUICIDIO EN LA POBLACIÓN TABASQUEÑA	25
Fuentes consultadas	32
Capítulo 5	
SEGUNDO META-ANÁLISIS DE 5-HTR1A Y LA CONDUCTA SUICIDA	33
Capítulo 6	
ASOCIACIÓN DE 5-HTR2A Y SUICIDIO EN LA POBLACIÓN TABASQUEÑA	37
Fuentes consultadas	45

Capítulo 7	
ESTUDIO META-ANALÍTICO DEL RECEPTOR A SEROTONINA 2A	47
Fuentes consultadas	58
Capítulo 8	
EL GEN COMT Y LA CONDUCTA SUICIDA	
<i>María Lilia López Narváez y</i>	
<i>Fátima Cristell Martínez Hernández</i>	61
Consideraciones finales.....	66
SOBRE LOS AUTORES.....	69
ÍNDICE DE FIGURAS.....	71
ÍNDICE DE CUADROS.....	73

Genómica del suicidio se terminó en la
Ciudad de México durante
el mes de abril del año 2015.
La edición impresa sobre papel de
fabricación ecológica con *bulk* a
80 gramos, estuvo al cuidado de la oficina
litotipográfica de la casa editora.

