Rev Mex Med Forense, 2020, 5(2): 31-49 ISSN: 2448-8011

Polimorfirmos del gen SLC6A4 en individuos jóvenes con ideación suicida

Artículo Original

Polymorphs of the SLC6A4 gene in young individuals with suicidal ideation

Briones Betanzo, Alejandra [1]; Barrientos Salcedo, Carolina [2]

Recibido: 15 Octubre 2019, Aceptado: 14 Diciembre 2019; Publicado: 15 abril 2020

[1] Médico Cirujano y Licenciada en Pedagogía, Máster en Medicina Forense. MÉXICO
[2] Licenciada en Biología (área Biomédica), Máster en Biología Celular, Doctora en Ciencias (Biología Molecular), Universidad Veracruzana. MÉXICO
Corresponding author: Carolina Barrientos Salcedo, cabarrientos@uv.mx

RESUMEN

El gen SLC6A4 codifica una proteína transportadora de serotonina y ha sido empleado como el blanco de medicamentos antidepresivos debido a sus implicaciones en la patogénesis de la depresión y otros trastornos de tipo afectivo que tienen como indicador de severidad conductas de tipo suicidas. Se ha demostrado la presencia de polimorfismos en su región promotora (5-HTTLPR), los cuales consisten en una inserción de 44 pb (long, L) o su eliminación (short, S). El objetivo L fue determinar la relación existente entre la presencia de los polimorfismos y S del promotor del gen SLC6A4 y la ideación suicida con la finalidad de ser utilizado como un marcador genético predictivo para este tipo de padecimientos y proporcionar un manejo terapéutico más eficaz. Metodología: Se estudió una muestra de 30 jóvenes dividida en un grupo de casos y un grupo control. De los cuales se obtuvieron muestras de DNA en sangre y se amplificaron las regiones correspondientes a los polimorfismos del gen SLC6A4 mediante la técnica de PCR en punto final y se corroboraron las secuencias mediante secuenciación de tipo Sanger.

Palabras clave: ideación suicida, neurotransmisión, sistema serotoninérgico, gen, serotonina, proteína, variaciones genéticas, polimorfismos, región promotora.

SUMMARY

The SLC6A4 gene encodes a serotonin transporter protein and has been used as the target of antidepressant medications due to its implications in the pathogenesis of depression and other affective disorders that have suicidal behavior as an indicator of severity. The presence of polymorphisms in its promoter region (5 - HTTLPR) has been demonstrated, which consist of an insertion of 44 bp (long, L) or its elimination (short, S). Objective L was to determine the relationship between the presence of polymorphisms and S of the promoter of the SLC6A4 gene and suicidal ideation in order to be used as a predictive genetic marker for this type of disease and provide a more effective therapeutic management. Methodology: A sample of 30 young people divided into a case group and a control group was studied. From which DNA samples were obtained in blood and the regions corresponding to the polymorphisms of the SLC6A4 gene were amplified by the end-point PCR technique and the sequences were corroborated by Sanger-type sequencing.

Keywords: suicidal ideation, neurotransmission, serotonergic system, gene, serotonin, protein, genetic variations, polymorphisms, promoter region.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central lleva a cabo diversas funciones, entre ellas destaca la transmisión de señales ante estímulos externos mediante la liberación de un neurotransmisor. El cual consiste en una sustancia química que transmite la señal a la neurona postsináptica y produce un nuevo flujo de iones en la segunda neurona, el elemento post-sináptico. Existen diversos tipos de neurotransmisores y desempeñan funciones diferentes, unos producen excitación en la neurona post-sináptica y otros producen inhibición del mismo. De esta manera la neurotransmisión puede aumentar o disminuir de acuerdo a los requerimientos en los cambios fisiológicos y mantener un correcto funcionamiento del sistema nervioso central al conservar el equilibrio. Se cuenta con suficiente evidencia de que algunos trastornos psiquiátricos y neurológicos, son producidos por un aumento o disminución de la actividad de ciertos neurotransmisores, tal es el caso de la depresión en la cual se ve afectado el neurotransmisor serotonina.

La serotonina es una hormona que se encuentra en la sangre y que en sus inicios fue descubierta su función como vasopresor; más adelante se descubrieron diferentes funciones que dicha hormona ejerce en el cuerpo tales como: regulación del ritmo cardiaco, regulación de la digestión y del apetito en el sistema gastrointestinal, contribución a la regulación de la temperatura corporal, influencia sobre la libido sexual disminuyendo el deseo con niveles elevados e incrementándolo con bajos niveles. En el cerebro actúa como neurotransmisor y se encarga de regular el estado emocional, inhibe la agresividad, regula el ciclo de sueño-vigilia las funciones intelectuales y su déficit puede llevar a la depresión.

La disminución o aumento de apetito, la disminución o perdida de la libido y algunos de los síntomas cognitivos como los sentimientos de infravaloración o culpa, la disminución en la habilidad de pensar o concentrarse, la indecisión, las ideas de desesperanza y los pensamientos recurrentes de muerte o el suicidio. Es decir, la depresión consiste en una serie de alteraciones en el estado de ánimo de un individuo y estas alteraciones se acompañan de síntomas somáticos.

Entre las alteraciones emocionales de la depresión destaca la ideación suicida ya que es un indicador de severidad de la enfermedad. Una tercera parte de quienes sufren depresión llegan a desarrollar comportamientos suicidas, que consisten en conductas en las que la muerte se comienza a ver como una solución al sufrimiento y lleva a quienes la padecen a atentar contra su vida de manera premeditada. La depresión tiene una etiología de origen multifactorial en donde intervienen factores biológicos, ambientales, familiares y psicológicos.

El gen SLC6A4 ubicado en el cromosoma 17 tiene un polimorfismo (5HTTLPR) en la región promotora que se caracteriza por la inserción/deleción de 44 pares de bases. La expresión del alelo corto produce una menor actividad transcripcional y por lo tanto menor recaptura de serotonina, por lo que la presencia de este alelo se ha asociado a desordenes de ansiedad, depresión y conducta suicida (Lesch et al., 1996).

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación consiste en un estudio de casos y controles, es de tipo cualitativo y experimental, realizado bajo la autorización del comité de Bioética del Instituto de medicina forense de la Universidad Veracruzana en la ciudad de Boca del Río, Ver.

Población: Se recolectaron 30 muestras de una población de jóvenes de Boca del Río, Ver.; dicha población se dividió en dos grupos, un grupo de casos conformado por 13 individuos con diagnóstico de ideación suicida y un grupo control conformado por 17 individuos sin diagnóstico de ideación suicida. (Ver tabla 1)

Género	**Masculino**		**Femenino**
Grupo casos	4		9
Grupo de control	7		10
Total por género	11		19
Grupo etario	**18-20**	**21-23**	**24-26**
Grupo de casos	6	4	3
Grupo control	7	5	5
Total por edad	13	9	8

Tabla 1. Participantes del grupo de casos y grupo control por género y por grupo etario.

Es importante resaltar que las muestras recolectadas se obtuvieron de estudiantes del Instituto de Medicina Forense de la Universidad Veracruzana de Boca del Río, Ver., que decidieron participar después de recibir una invitación personal. El 36.6% de los participantes fueron hombres y el 63.3% de los participantes fueron mujeres, el grupo etario que mayor número de participantes registró fue el comprendido en el rango de 18 a 26 años de edad. Para la selección de participantes se tuvieron en cuenta los siguientes criterios. (Ver Tabla 2).

Criterios de inclusión y de exclusión.

Inclusión	Exclusión
Grupo de casos y controles: Rango de edad: (17-29) años. Firma de consentimiento informado. Detección de jóvenes con ideación suicida mediante el Inventario Multifásico de personalidad de Minnesota- 2 Reestructurado. (MMPI-2-RF). Jóvenes del mismo rango de edad, que sean descartados con ideación suicida y deseen formar parte del estudio serán el grupo control.	Muestras de sangre contaminadas o no aptas para el estudio. Trastorno bipolar Trastornos de ansiedad Esquizofrenia Desordenes psicóticos Diagnostico Depresión Mayor Alcoholismo y drogadicción

Tabla 2. Criterios de Inclusión y exclusión para la selección de participantes del Grupo de Casos y el Grupo Control.

Instrumentos: Los participantes del grupo de casos y de controles fueron identificados a partir de la aplicación del test (MMPI-2-RF) Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota Reestructurado de manera aleatoria a jóvenes de Boca del Río, Ver., de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos.

Técnicas

Toma de muestras: Se recolectó de cada participante una muestra de sangre para la obtención de DNA. La muestra se tomó por punción en la vena de fosa cubital del brazo y se preservo en EDTA. Las muestras fueron obtenidas previa lectura y firma del consentimiento informado y se codificaron para mantener la información de los participantes de forma anónima. Después de obtener la muestra de sangre se hicieron alícuotas para su almacenamiento y utilización: 3ml para la extracción de DNA, 3ml que se almacenaron en refrigeración.

Extracción de dna: La extracción de DNA se realizó utilizando la técnica de DNA en sangre medianteTTS. En un tubo de 13x100 o cónico de 15 ml, se coloca volumen a volumen, TTS con sangre total. Se Agita durante 10 min en agitador (vortex Scientific industries, Inc. VORTEX GENIE 2, model no. 120, serial no. 2-353751) y se centrifugar a 3,000 rpm durante 6 minutos en centrifuga (SANYO, HARRIER, modelo MSB080.CX1.1, Serial no. A030273). Para después decantar el sobrenadante y conservar la fase densa. Se lava con TTS las veces necesarias hasta obtener un botón libre de eritrocitos (limpio) que se transfiere a un tubo tipo eppendorf y se le agregan 570 ul de Cloruro de Sodio. Se agitar durante 10 minutos en vortex y se agregan 30 ul de SDS al 10%, para volver a agitar durante 5 minutos. Pasado este tiempo, se observa si existe consistencia viscosa y se agregan 200 ul de cloruro de sodio saturado. Se agita durante 10 minutos y se centrifuga a 11,500 rpm en microcentrifuga (Hettich, modelo Micro 185), durante 15 minutos a 4°C. Se transfiere el sobrenadante a un

tubo limpio al cual se le agrega etanol absoluto (dos volúmenes de etanol por un volumen de muestra). Se realiza una última centrifugación a 12,000 rpm en microcentrifuga durante 10 minutos a 4°C y se decanta el sobrenadante cuidando de quitar el exceso de líquido con papel absorbente (fuera de corrientes de aire). Finalmente se adicionan 50-200 ul de agua ultrapura libre de nucleasas y se almacena a 4°C en refrigerador (IMBERA, modelo: VR12 C BMAO, Tipo enfriador vertical con circulación forzada aire), las muestras se etiquetan debidamente para su uso.

Electroforesis para visualización de extracción de dna: Para verificar la extracción de DNA se utilizó la técnica de electroforesis en gel de agarosa al 2%. Primero se preparó Buffer TAE 1X, pH 8.0, se pesó agarosa correspondiente a un gel al 2% y se disolvió en 30ml de buffer TAE. La mezcla se colocó en baño de temperatura, a una temperatura constante de 80°C hasta crear una mezcla homogénea, solución a la que se le agregaron 3ul de bromuro de etidio. Posteriormente se vertió la mezcla a la cámara de electroforesis y se colocaron los peines para formar los pozos, se dejó polimerizar durante 15min. aproximadamente y se retiraron los peines, la cámara se llenó con Buffer TAE 1X. Para la visualización de las bandas de DNA correspondientes a cada muestra los pozos fueron cargados con 4ul de DNA extraído de las muestras de sangre y 2ul de buffer de carga orange 1x (Thermo scientific, orange 6x DNA Loading Dye), obteniendo un volumen final de 6ul en cada pozo. La cámara de electroforesis fue conectada a la fuente de poder (Thermo EC, EC4000P, Series 90 programable.2, thermolyne, 1069990544781) y las condiciones de corrimiento fueron las siguientes: el corrimiento del gel de agarosa se llevó a cabo a 120 voltios, 300mA durante 90 minutos. Finalmente, para el registro y el posterior análisis de los resultados, cada gel fue visualizado a través del transiluminador UV (SYNGENE, synoptics Ltd. GM20, CPA-LBS3-E-41) y fijado en imagen fotográfica.

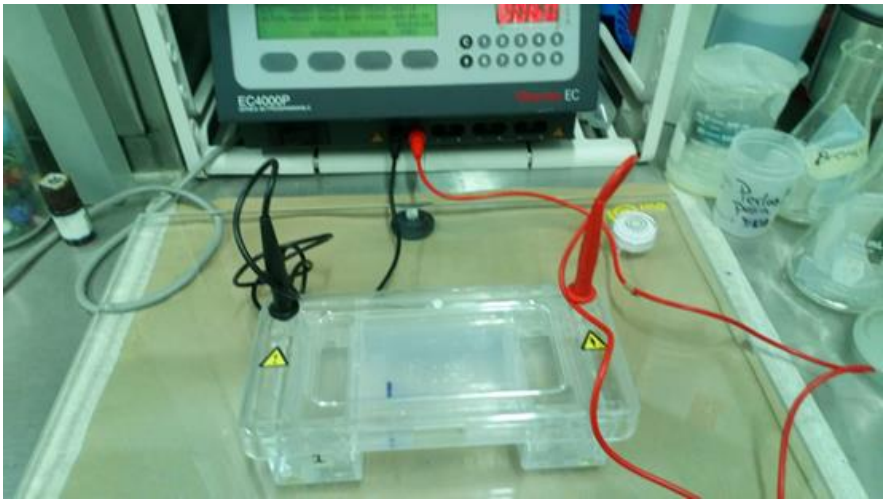


Figura 1. Técnica de electroforesis en gel de agarosa para visualización de extracciones.

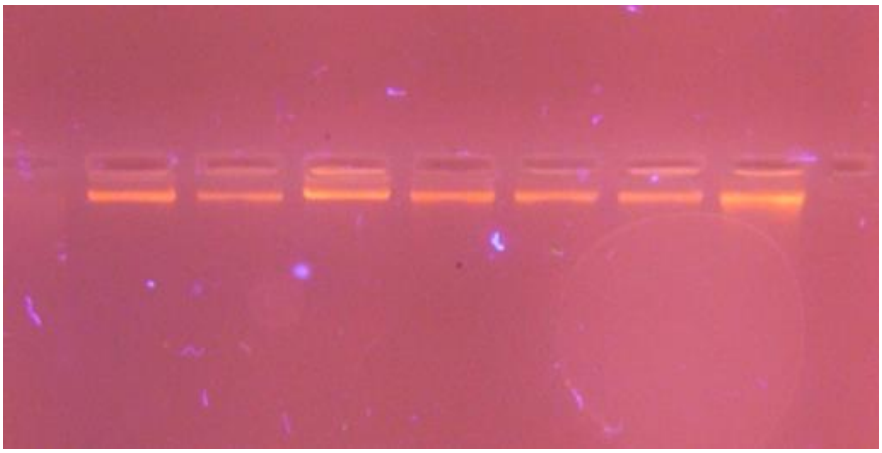


Figura 2. Visualización de extracción de DNA en gel de agarosa con transiluminador de luz UV.

Reacción de pcr del gen slc6a4: Para la genotipificación del polimorfismo en el promotor del gen SLC6A4 (5HTTLPR) se utilizó la técnica PCR seguida de la purificación de los productos amplificados y secuenciación. Para la técnica de PCR en punto final los primers o cebadores específicos para SLC6A4 fueron diseñados para amplificar la región polimórfica asociada al transportador de serotonina (5-HTTLPR) con la finalidad de amplificar los dos diferentes polimorfismos inserción/ deleción. (Ver tabla 3).

GEN SLC6A4		
Secuencia	Fw5'AGCACCTAACCCCTAAT3'	Rev5'GAGGGACTGAGCTGAGCTGGACAAC3´
C+G	(%) 55.00	(%)60.00
Longitud	20	20
Nano drop A (260)	85.77 ng/ul	73.417 ng/ul
Tm (°C)	66.45°C	68.15°C
OD´S	32.18	27.55
(ug/ul)	2.12	1.82

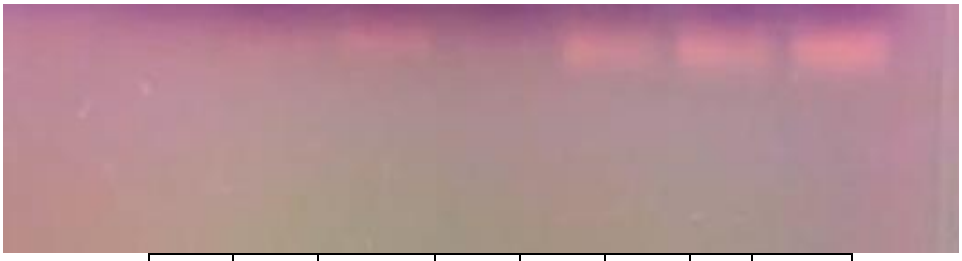
Tabla 3. Características de los oligonucleótidos utilizados para reacción de PCR.

Los volúmenes requeridos para llevar a cabo la reacción de PCR con el kit de Master Mix (Isogen Life Science, RubyTaqTM PCR Master Mix 2X, número de producto 71191). (Ver tabla 4).

Reactivo	Concentración
DNA (muestra)	50-200 ng /ml
Forward Primer	10 pmol
Reverse Primer	10pmol
Master Mix	1x
H2O DEPC	cbp 20 ml
Volumen final de reacción	20 µl

Tabla 4. Volúmenes utilizados para reacción de PCR

Una vez distribuidos los volúmenes descritos previamente bajo la Campana de flujo laminar (VERTI 71207, número 00016368), se llevó al termociclador (BIO RAD, C1000 touch terminal cycler, 21403, número de serieN00148843) y se llevó a cabo la realización de un gradiente de temperatura para estandarizar las condiciones óptimas para programar el termociclador.



70.9	70.2	68.977	66.8	64.3	62.5	61	59.99

Figura 3. Gradiente de temperatura, Tm 59.9°C.

Posteriormente se estableció una temperatura media óptima de 59.9°C y los volúmenes para PCR fueron sometidos al siguiente programa para obtener productos amplificados de la región promotora del gen SLC6A4 (Ver tabla 5).

Desnaturalización:	**3min. a 95°C (1 ciclo)**
Desnaturalización:	1 min. a 95°C (35 ciclos).
Alineamiento:	1 min. a 59.9 °C (35 ciclos).
Extensión:	1 min. a 72°C (35 ciclos).
Extensión:	10min a 72°C (1 ciclo).

Tabla 5. Condiciones para reacción de PCR.

Electroforesis de productos amplificados de pcr y purificación de dna: Para verificar el producto de PCR se utilizó la técnica de electroforesis en gel de agarosa al 5%. Primero se preparó Buffer TAE 1X, pH 8.0, se pesó agarosa correspondiente a un gel al 5% y se disolvió en 30ml de buffer TAE. La mezcla se colocó en baño de temperatura, a una temperatura constante de 80°C hasta crear una mezcla homogénea, solución a la que se le agregaron 3ul de bromuro de etidio. Posteriormente se vertió la mezcla a la cámara de electroforesis y se colocaron los peines para formar los pozos, se dejó polimerizar durante 15min. aproximadamente y se retiraron los peines, la cámara se llenó con Buffer TAE 1X y para la visualización de los productos amplificados correspondientes a cada muestra, se colocó 1ul de marcador de peso molecular 100pb-1kb (1kb DNA Ladder Promega, G7531) en el primer pozo con 2ul de buffer de carga orange 1x (Thermo scientific, orange 6x DNA Loading Dye) y los siguientes pozos fueron cargados con producto de PCR con 5ul del volumen total de reacción correspondiente a cada muestra. La cámara de electroforesis fue conectada a la fuente de poder (Thermo EC, EC4000P, Series 90 programable.2, thermolyne, 1069990544781) y las condiciones de corrimiento fueron las siguientes: el corrimiento del gel de agarosa se llevó a cabo a 120 voltios, 300mA durante 90 minutos. Finalmente, para el registro y el posterior análisis de los resultados, cada gel fue visualizado a través del transiluminador UV (SYNGENE, synoptics Ltd. GM20, CPA-LBS3-E-41) y fijado en imagen fotográfica. (Ver tabla 6).

Muestra	512pb	468pb	300pb	200pb	100pb
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					

Tabla 6. Características de las visualizaciones de los productos de la reacción de PCR en gel de agarosa, empleando los primers SLC6A4-S-5'GCCAGCACCTAACCCCTAAT-3´ y SLC6A4-5'-GAGGGACTGAGCTGGACAAC-3´ para obtener amplicones de 468 pb para el alelo de deleción (s) y de 512 pb para el alelo de inserción (l). El recuadro gris representa las bandas obtenidas en las muestras de acuerdo a su tamaño en pares de bases, el recuadro blanco representa las bandas no obtenidas en las muestras de acuerdo a su tamaño en pares de bases.

Después de haber visualizado los productos amplificados correspondientes a cada muestra, dichos productos fueron sometidos a electroforesis bajo las mismas condiciones que las visualizaciones anteriores, con un volumen de 5ul de producto de PCR, el gel fue visualizado en un transiluminador UV, las bandas correspondientes a los alelos L y S de los productos amplificados se cortaron para someterlas a un proceso de purificación de DNA en gel de agarosa, para lo cual fueron colocadas en tubos de 0.5ml que previamente fueron perforados en su inferior y rellenados con fibra de vidrio, luego fueron colocados dentro de un microtubo de 1.5ml, cerrado herméticamente y colocado en la microcentrifuga durante 15min a 12,000 rpm. Posteriormente el microtubo de 0.5ml

fue retirado del interior del tubo de mayores dimensiones junto con el gel de agarosa que quedó atrapado entre las fibras de vidrio, mientras que el producto amplificado se desplazó a través del orificio del interior del micro tubo y alcanzó el fondo de la columna plástica creada. Finalmente los productos de PCR purificados fueron enviados a la Unidad de Secuenciación del Instituto de Biotecnología y posteriormente los resultados obtenidos de la secuenciación fueron visualizados con el programa Chromas y se corroboró la similaridad de la secuencia con la herramienta BLAST.

Secuenciación de los alelos l y s del gen slc6a4. Los resultados de la secuenciación corroboraron la presencia de los alelos I y s de 512 y 468 pb respectivamente.

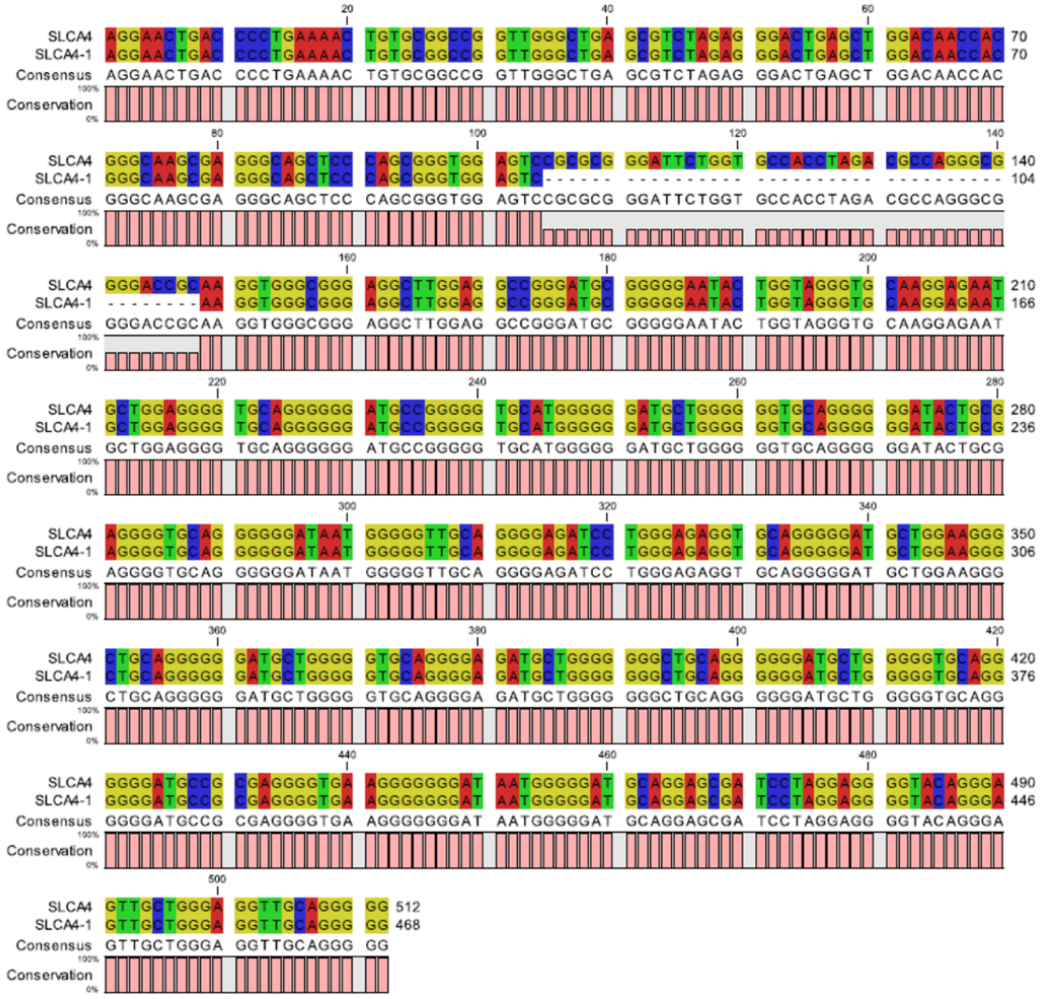


Figura 4. Secuencias amplificadas de los alelos I y s del gen SLCA4 en estudio. SLCA4 = alelo de inserción. SLCA4-1 = alelo corto. Consensus = secuencia de referencia NG_055470.1. Conservation= identidad de las muestras con la secuencia de referencia.

Sin embargo no fue posible identificar los fragmentos amplificados correspondientes a 200 y 300 pb (ver Figura 5) que se observaron en 26/30 y 23/30 respectivamente. Ello puede deberse a inexactitudes técnicas ajenas a las muestras biológicas.

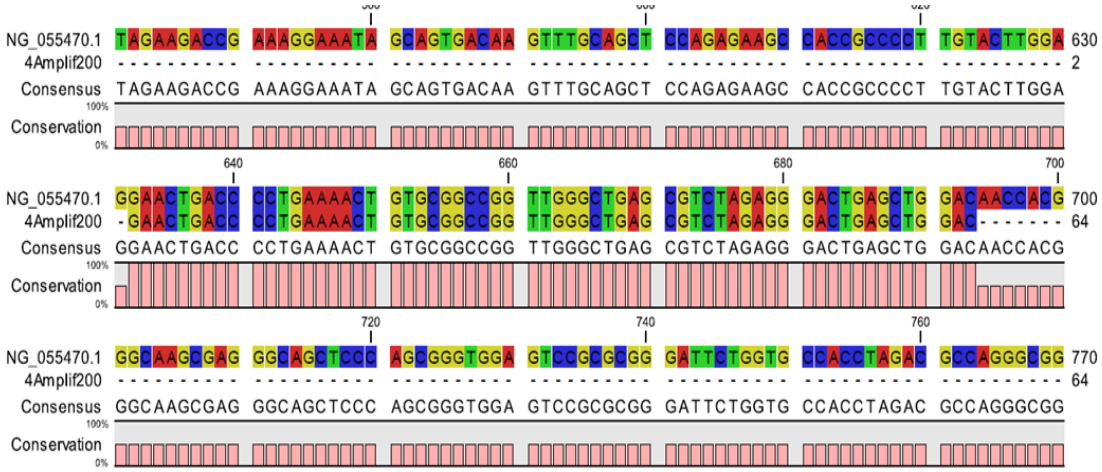


Figura 5. Segmento amplificado de 200 pb. Es complementario a una región del gen en investigación sin embargo se trata de amplificación inespecífica.

Análisis estadístico

Tamaño de la muestra: El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia del propio investigador, fue determinado de acuerdo al número de resultados positivos para ideación suicida y se tomó un grupo control de un número de participantes aproximado. Las frecuencias alélicas se obtuvieron por conteo directo a partir de los genotipos observados y de las frecuencias encontradas se determinó si la población estaba en Equilibrio de Hardy-Weinberg. Para el análisis de resultados se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Walis utilizando el programa estadístico SPSS, para comparar los resultados obtenidos en el grupo de estudio y los resultados obtenidos en el grupo control, determinando si existe relación entre los genotipos del polimorfismo 5HTTLPR y la ideación suicida.

Consideraciones éticas

De acuerdo con los principios establecidos en las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Ginebra 2002 y con la Ley General de Salud, título quinto “Investigación para la Salud”, capítulo único, establecen los lineamientos y principios a los cuales debe someterse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos. De este título deriva el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual establece que la investigación en materia de salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud, para incrementar su productividad y para efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud.

El artículo 100 de la Ley General de Salud establece que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica; que sea el único método por el cual se pueda obtener este conocimiento; que se asegure que el sujeto de experimentación no se expone a riesgos ni daños innecesarios; se cuente con el

consentimiento informado por escrito del sujeto de investigación o de su representante legal y se realice únicamente por profesionales de la salud en instituciones médicas autorizadas y vigiladas por las autoridades sanitarias correspondientes. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad, protección de sus derechos y bienestar sobre cualquier otro interés de la ciencia y la sociedad.

RESULTADOS

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se obtuvieron frecuencias alélicas por conteo directo a partir de los genotipos observados y se encontró que la población estudiada está en equilibrio de Hardy-Weinberg. (Ver tabla 3 y 4)

Datos: (Alelo S-dominante y alelo L-recesivo).

Grupo Estudio: Total 13 individuos. Frecuencias. f (SS)=0.23 f (LS)= 0.62 f (LL) = 0.08. Total de alelos 26.

Grupo Control: Total 17 individuos. Frecuencias. f (SS)=0.06 f (LS)= 0.88 f (LL) = 0.06. Total de alelos 34.

Genotipos	SS		LS		LL		Total	
Grupos	GE	GC	GE	GC	GE	GC	GE	GC
Frecuencia Absoluta	3	1	8	15	1	1	13	17
Frecuencia Relativa	0.23	0.06	0.62	0.88	0.08	0.06	0.93	1

Tabla 7. Frecuencias genotípicas absolutas y relativas. (Grupo de estudio GE y grupo control GC.)

Alelos	S		L		Total	
Grupos	GE	GC	GE	GC	GE	GC
Frecuencia Absoluta	14.04	17	10.14	17	24.18	34
Frecuencia Relativa	0.54	0.5	0.39	0.5	0.93	1

Tabla 8. Frecuencias alélicas absolutas y relativas. (Grupo de estudio GE y grupo control GC.)

Polimorfismo 5HTTLRP e ideación suicida

Con las frecuencias genotípicas halladas se realizó el análisis estadístico mediante el uso de la prueba no paramétrica de kruskal-Wallis para determinar si existía una asociación estadísticamente significativa entre los genotipos del polimorfismo 5HTTLPR en los grupos de estudio y de control.

En la cual no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos y la población de estudio. Por lo tanto, la

hipótesis nula es aceptada y la premisa de que las muestras provienen de poblaciones idénticas. Es decir, no se encuentra asociación entre los polimorfismos en la región promotora del gen SLC6A4 en la muestra analizada. (Ver tabla 7)

Rangos

	Genotipo	N	Rango promedio
Grupo	SS	4	10.75
	LS	24	16.38
	LL	2	14.50
	Total	30	

Tabla 9. Frecuencias de los genotipos para la prueba de Kruskal Wallis.

Posteriormente se hizo un análisis multivariado para determinar si había correlación entre las variables género y grupo de estudio diagnosticado con ideación suicida, se encontró un valor de r de -0.107 y un valor de p 0.574 >0.05 sugieren que no existe relación entre las variables. Por otro lado, el 69.2% de los participantes del grupo de casos fueron mujeres. En cuanto a las variables edad y grupo de estudio diagnosticado con ideación suicida, se encontró un valor de r de 0.101 y un valor de p de .596, es decir > 0.05. Lo cual sugiere que no existe relación entre estas variables, tomando en cuenta que los grupos se encontraban conformados por jóvenes universitarios con edades entre 18 y 26 años de edad. El 43% perteneciente al grupo etario de 18 a 20 años de edad, el 30% al grupo etario de 21 a 13 años de edad y el 26.6% al grupo etario de 24 a 26 años de edad. (Ver Tablas 10 y 11).

Estadísticos descriptivos

	N	Rango	Ando Media		Desviación estándar	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Estadístico
Género	30	1	1.63	.089	.490	.240
Genotipo	30	2	1.93	.082	.450	.202
Ocupación	30	0	1.00	.000	.000	.000
Grupo	30	1	1.57	.092	.504	.254
Edad	30	8	21.50	.434	2.374	5.638
N válido (por lista)	30					

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de variables.

Correlaciones

		Edad	Género	Grupo	Genotipo
Edad	Correlación de Pearson	1	.044	.101	.097
	Sig. (bilateral)		.816	.596	.611
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	163.500	1.500	3.500	3.000
	Covarianza	5.638	.052	.121	.103
	N	30	30	30	30
Género	Correlación de Pearson	.044	1	-.107	-.271
	Sig. (bilateral)	.816		.574	.147
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	1.500	6.967	-.767	-1.733
	Covarianza	.052	.240	-.026	-.060
	N	30	30	30	30
Grupo	Correlación de Pearson	.101	-.107	1	.172
	Sig. (bilateral)	.596	.574		.362
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	3.500	-.767	7.367	1.133
	Covarianza	.121	-.026	.254	.039
	N	30	30	30	30
Genotipo	Correlación de Pearson	.097	-.271	.172	1
	Sig. (bilateral)	.611	.147	.362	
	Suma de cuadrados y productos vectoriales	3.000	-1.733	1.133	5.867
	Covarianza	.103	-.060	.039	.202
	N	30	30	30	30

Tabla 11. Análisis multivariado de correlaciones, matriz de varianzas-covarianzas y matriz de correlaciones con los coeficientes de significación de cada correlación.

DISCUSIÓN

La ideación suicida es un problema grave a nivel mundial que se presenta generalmente como una de las alteraciones emocionales de la depresión mayor, teniendo como desenlace trágico la muerte. En México las cifras siguen siendo subestimadas y no se tiene una cifra exacta de las personas que padecen depresión y desarrollan comportamientos suicidas. La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia e incidencia en el mundo y en la actualidad es un problema de salud pública y ha ido en aumento. Sin embargo, el diagnóstico en etapas tempranas y tratamiento de manera oportuna siguen siendo uno de los mayores retos, ya que la mayoría de personas que lo padecen no acuden a consulta, lo que hace aún más difícil el estudio del padecimiento.

En un estudio realizado en el 2004 por Smits et al. se encontró una disminución media ponderada en la puntuación de depresión para los genotipos S / S, en un análisis sobre la influencia de los polimorfismos de serotonina 5-HTTLPR L / S y los polimorfismos de intrón 2 VNTR (STin2) sobre la respuesta antidepresiva de SSRI. Esas diferencias en la efectividad de los medicamentos se deben posiblemente al desconocimiento de los mecanismos moleculares de las conductas suicidas. Ya que, existe fuerte evidencia que apoya la implicación de muchos genes en el desarrollo de este tipo de trastornos psiquiátricos.

Otros estudios apoyan la teoría de que la variabilidad genética en genes implicados en el transporte y recepción de serotonina ocasiona cambios estructurales en la arquitectura anatómica normal del encéfalo, tal es el caso de Heinz et al., 2005 quien identificó un volumen reducido de materia gris en las regiones límbicas y al acoplamiento interrumpido de la amígdala-cingulada después de los estímulos emocionales en asociación con el alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4, Ursu et al., 2003 demostró un efecto opuesto de ganancia de función para el alelo L, potencialmente relevante para el TOC. Sin embargo, en este estudio no se llevó a cabo ninguna valoración de dichas estructuras anatómicas, enfocándose de manera prioritaria en las asociaciones polimórficas y la ideación suicida.

Existen diversos estudios que apoyan la asociación de polimorfismos genéticos y el riesgo para el intento de suicidio, en un estudio realizado por Dell'osso L. et. al. 2013, en pacientes con ideación suicida el genotipo SS de HTTLPR se asoció significativamente con el factor de automutilación, por otro lado, un estudio realizado en China, 2016 sobre la re secuenciación de tres genes candidatos se descubren siete variantes para la susceptibilidad al trastorno depresivo mayor y los intentos de suicidio, entre dichos genes se encontraba el gen SLC6A4, mostrando evidencia significativa en la reducción del transporte de serotonina. Una asociación de genes del transportador y receptor de serotonina con la ideación suicida en depresión mayor en una población China Han, se hizo mediante el análisis de 6 polimorfismos en 4 genes, incluidos HTTLPR y HTTVNTR en el gen SLC6A4, rs6295 en el gen HTR1A, rs11568817 y rs130058 en el gen HTR1B, y rs6313 en el gen HTR2A, en 420 pacientes con depresión mayor. En el 2010, Wang S. et. al. revelaron que en la relación de alelos existía una relación significativa entre rs11568817 y la ideación suicida, sin encontrar relación con los otros polimorfismos.

En un estudio, Pompili M. et. al., 2017 realizaron el análisis de los polimorfismos funcionales en 8 genes para investigar su valor predictivo para el suicidio, siendo los siguientes: (SLC6A4; receptores, 5HTR1A, 1B, 5HTR2A; triptófano hidroxilasa, TPH1, TPH2; monoamina oxidasa, MAOA y proteína G subunidad Beta 3, GNB3), detectando un puntaje de riesgo poligénico para tres genes HTR2A, TPH1 y TPH2 que aumentan la predicción de riesgo de intentos suicidas.

En el año 2015, Schneider et al. identificaron los siguientes genes como responsables de la fisiopatología del suicidio (APLP2, BDNF, HTR1A, NUAK1, PHACTR3, MSMP, SLC6A4, SYN2 y SYNE2), por otro lado el meta-análisis de mayor tamaño estudiado por

Mirkovic B., 2017, realizando una asociación entre 12 genes candidatos e intento de suicidio (COMT, CRHR1, FKBP5, SLC6A4, HTR1B, HTR2A, TPH1, TPH2, BDNF, NTRK2, NOS1 e IL28RA) y 22 polimorfismos (SNP) en una muestra de jóvenes franceses, de los cuales se identificaron 4 polimorfismos de interés, rs10868235 (NTRK2), rs1659400 (NT,K2), rs2682826 (NOS1) y rs7305115 (TPH2), con asociaciones significativas para intentos de suicidio o para los fenotipos de desesperanza o impulsividad cuantitativos.

Con el presente estudio se pretendía determinar la asociación existente entre el polimorfismo de la región promotora 5HTTLPR del gen SLC6A4 y la ideación suicida en una población de jóvenes mexicanos pertenecientes a la región de Boca del Río, Ver., mediante la genotipificación del polimorfismo y la caracterización sociodemográfica y psiquiátrica de la población en un grupo de estudio en comparación con un grupo control, sin embargo, se plantea la necesidad de un estudio con una muestra de mayor tamaño de personas diagnosticadas con ideación suicida para encontrar la suficiente evidencia sobre las alteraciones genéticas, biológicas y terapéuticas.

Como ya se mencionó la muestra de estudio estaba conformada por jóvenes mexicanos estudiantes del Instituto de Medicina Forense de la Universidad Veracruzana de Boca del Río, Ver., con características sociodemográficas bastante similares, por esta razón no se encontraron resultados estadísticamente significativos que se asociaran con la ideación suicida. Aunque es importante resaltar que la mayoría de los participantes en este estudio fueron mujeres con un diagnóstico de ideación suicida, el grupo etario con mayor cantidad de participantes con este padecimiento fue el comprendido entre 18 a 20 años de edad y el nivel de escolaridad de la mayoría de los participantes del grupo de casos fue pregrado.

Como ya se sabe el gen SLC6A4 es el encargado del desarrollo de las funciones de transporte de serotonina en el cerebro y el polimorfismo 5HTTLPR ubicado en la región promotora del gen se transcribe en una mayor o menor efectividad en dicho transporte, lo cual depende del genotipo y de la actividad transcripcional que lo caracterice. De modo que el alelo L confiere mayor actividad transcripcional y el alelo S una menor actividad transcripcional, lo que influye en la disponibilidad de la serotonina en el sistema nervioso central.

El objetivo de diversos estudios ha sido demostrar una asociación significativa entre el polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4 y la ideación suicida, lo cual ha generado resultados contradictorios. En este estudio realizado con población de jóvenes mexicanos no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos S/S, L/S, L/L y la ideación suicida; tampoco se encontraron asociaciones significativas entre las otras variables de estudio, como ya se mencionó anteriormente, esto es debido a la homogeneidad de la muestra de estudio.

En México, la evidencia disponible, pone de manifiesto la relación entre la ideación suicida y genes del sistema serotoninérgico (SCL6A4, HTR2A, HTR1A, HTR1B, HTR2C, TPH-2 y TPH-1. Tovilla-Zárate, 2013. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la presencia del polimorfismo S/S del transportador de serotonina entre las víctimas de suicidio.

Guadalupe Concepción Guillén Rangel et. al., 2016. Estudios de asociación genética de comportamiento suicida de los últimos 10 años, avances, limitaciones y direcciones futuras han mostrado asociaciones significativas de comportamiento suicida con variantes en el gen transportador de serotonina (5-HTT o SLC6A4) y el gen del triptófano hidroxilasa 1 (TPH1), pero otros informan resultados contradictorios.

Aunque en diversos estudios se ha demostrado la asociación entre los polimorfismos de la región promotora del gen SLC6A4 y trastornos psiquiátricos como la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, Trastorno obsesivo compulsivo, entre otros; estableciéndolo como candidato para explicar diversos trastornos de tipo afectivo, los mecanismos de acción y el papel que desempeña en la ideación suicida aun no son claros.

Los resultados de los estudios realizados hasta el momento han sido variados y en algunos casos han sido contradictorios, probablemente esto ha sido debido a la diferencia en el tamaño de las muestras analizadas, a los criteriorios de inclusión que han sido utilizados para la selección de participantes y a las diferentes metodologias de estudio empleadas. Por lo que resulta importante estudiar los polimorfismos a lo largo del gen SLC6A4 junto con otros genes que han demostrado estar implicados en la suicidalidad y ser altamente significativos para trastornos de tipo afectivo, ya que esta asociación junto a la interacción con el medio ambiente podría llevar a comprender la complejidad biologica de los comportamientos de tipo suicida. Sin embargo, no hay que dejar a un lado el tema de los antidepresivos que desde hace años han demostrado cierta variabilidad entre su eficacia terapeutica y las caracteristicas biologicas de cada individuo, que como consecuencia alteran el modo en el que se modifica el funcionamiento del sistema serotoninergico. Por tal motivo, estos datos parecen señalar la importancia del gen transportador de serotonina y su relación con la eficacia a la respuesta al tratamiento antidepresivo, pudiendo ser utilizado como un marcador genetico predictivo a la evolución terapeutica del tratamiento antidepresivo.

Conclusión

Con la población analizada en este estudio, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la ideación suicida y los genotipos de la región promotora del gen SLC6A4, tampoco se encontró correlación entre las variables de género, edad y ocupación.

Con las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo de la región promotora 5HTTLPR) del gen SLC6A4, se determinó que la población estudiada se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos del polimorfismo 5HTTLPR y el grupo de estudio con diagnóstico de ideación suicida, tampoco se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos y el grupo control sin diagnóstico de ideación suicida. Pero si se mostró con mayor frecuencia el genotipo S/S en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. Sin embargo, este resultado debe tomarse con cautela debido al bajo tamaño de la muestra. Por lo tanto, es importante ampliar el tamaño de la muestra para que sea un estudio más significativo, tanto para el grupo de casos como para el grupo control en futuros estudios. También es

importante obtener información más completa sobre los antecedentes sociodemográficos, médicos y psiquiátricos que fuesen relevantes para la investigación, por lo que se considera necesario ampliar el número de preguntas en el formato de encuesta.

Es importante tomar en cuenta que la serotonina no es el único neurotransmisor que se encuentra involucrado con la depresión y comportamientos suicidas. Si no que, existen otros neurotransmisores involucrados en la fisiopatología de esta enfermedad, por lo tanto, los polimorfismos de la región 5HTTLPR del gen SLC6A4, no tiene un valor exclusivo predictivo de la enfermedad. La integración de otros marcadores biológicos asociados a la conducta suicida podría ampliar su valor predictivo para el diagnóstico temprano de esta enfermedad y tratamiento eficaz para propiciar una evolución de manera favorable.