

Interpsiquis 2021

XXII Congreso Virtual Internacional de
Psiquiatría, Psicología y Salud Mental

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL SUICIDIO, ¿EXISTEN BIOMARCADORES?

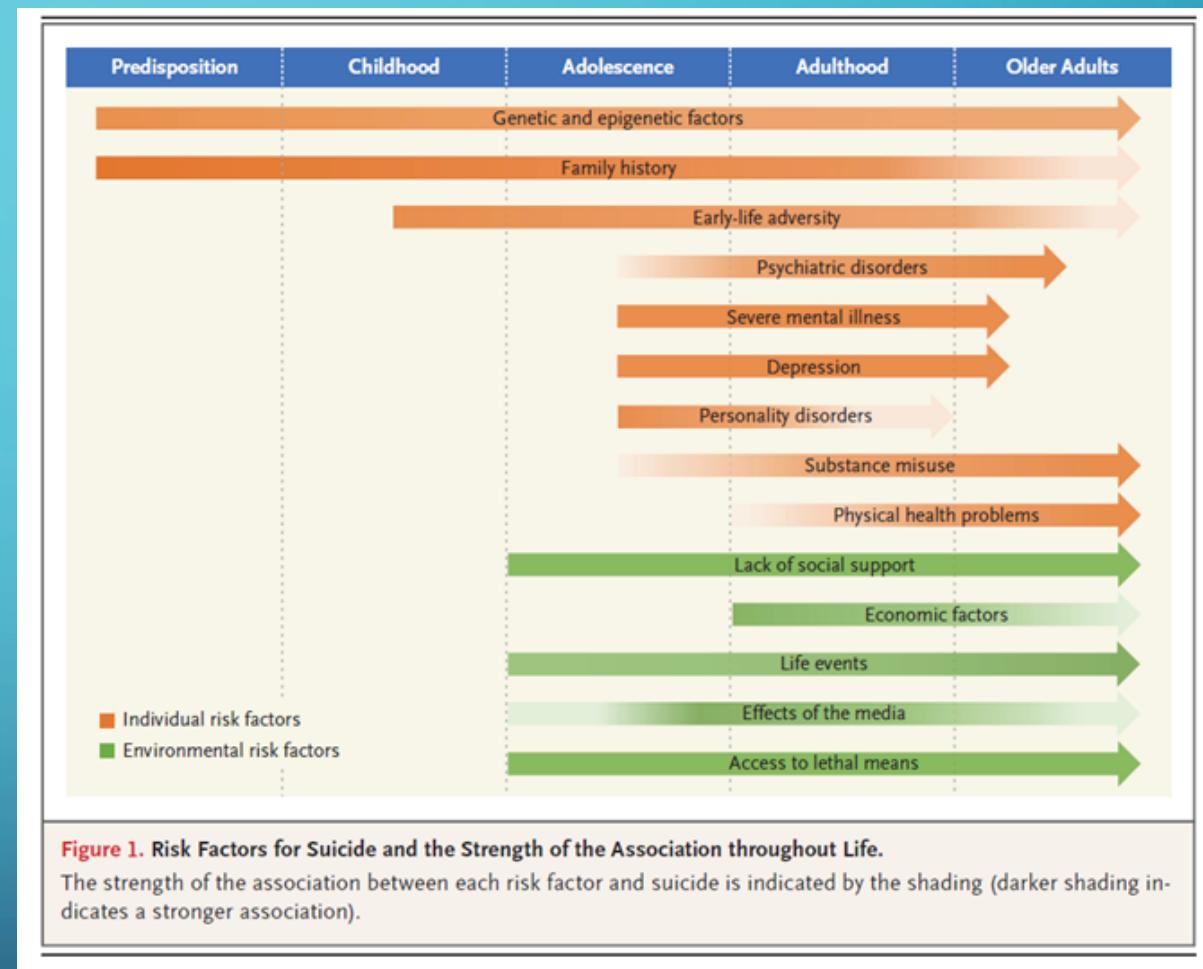
MARÍA TERESA VELASCO MORÁN

CARMEN GARCÍA OLIVER

INSTITUTO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

INTRODUCCIÓN

- El suicidio es un importante problema de salud pública.
- La etiología del suicidio es multifactorial.
- El modelo vigente más aceptado de la etiología del suicidio es el análisis del curso de vida.
- El riesgo de suicidio es difícilmente valorable mediante los predictores clínicos actuales.



Factores de riesgo de suicidio y la fuerza de asociación a lo largo de la vida. Tomada de: Fazel et al. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):266-274.

INTRODUCCIÓN

- La introducción de biomarcadores podría ayudar en la práctica clínica diaria, y utilizarse para implementar nuevas estrategias de prevención y tratamiento.
- Biomarcador: característica que puede ser medida y es indicativa de procesos biológicos normales, patogénicos, o respuestas a una exposición o intervención.



Biomarcador diagnóstico: detectar o confirmar una enfermedad.

Biomarcador predictivo: indicar si un sujeto está más predisposto a un efecto favorable/desfavorable de una exposición médica o ambiental.

Objetivo: revisión bibliográfica narrativa sobre los mecanismos neurobiológicos relacionados con el suicidio, su posible interconexión, y los potenciales biomarcadores de la conducta suicida.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Búsqueda en PubMed, palabras clave: “suicide”, “biomarkers”, “neurobiology”, “inflammation”, “neuroimaging” y “genes”.
- Artículos originales publicados entre enero de 2010 y febrero de 2021.
- Criterios de exclusión: estudios en animales, estudios en un idioma distinto al inglés, comunicaciones de casos, cartas al editor, y comentarios.
- El término suicidio incluye: suicidios consumados, tentativas de suicidio y comportamientos suicidas (incluida la ideación suicida).



BIOLOGÍA MOLECULAR

El sistema serotoninérgico

Disfunción serotoninérgica → Agresividad e impulsividad → Conducta suicida.

1) Serotoninina y sus metabolitos

5-HIAA in the Cerebrospinal Fluid

A Biochemical Suicide Predictor?

Marie Åsberg, MD; Lil Träskman, MD; Peter Thorén, MD

• The incidence of suicidal acts was studied in 68 depressed patients and related to the level of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) in the cerebrospinal fluid. The distribution of 5-HIAA levels was bimodal. Patients in the low 5-HIAA mode (below 15 ng/ml) attempted suicide significantly more often than those in the high mode, and they used more violent means. Two of the 20 patients in the low mode, and none of the 48 patients in the high mode died from suicide.

(Arch Gen Psychiatry 33:1193-1197, 1976)

- **Estudios en LCR:** ↓ 5-HIAA en el LCR de sujetos suicidas → ¿Deficiencia en la liberación de serotonina?
- **Estudios en plaquetas:** Relación inversa entre niveles 5-HT en sujetos varones con distintos trastornos mentales que intentaron suicidarse y la impulsividad (Dutta et al, 2017).
- **Estudios de 5-HT y 5-HIAA en cerebros de sujetos fallecidos por suicido:** resultados variables, depende de la región estudiada.

BIOLOGÍA MOLECULAR

El sistema serotoninérgico

2) Receptores de serotonina

- \uparrow unión a los receptores 5-HT1A, en núcleos del rafe dorsal y corteza prefrontal, en sujetos suicidas. (Underwood et al, 2012).
- \uparrow edición del ARNm de los receptores 5-HT2C \longrightarrow \downarrow función de sus isoformas \longrightarrow \uparrow riesgo suicida. (Lyddon et al, 2013).

3) Transportador de serotonina: Déficit de unión a SERT en suicidio \neq déficit de unión a SERT en TDM. (Underwood et al, 2018).

4) Triptófano hidroxilasa: Disregulación en la expresión de TPH2 (Perroud et al, 2010).

BIOLOGÍA MOLECULAR

El eje hipotálmico-pituitario-adrenal (eje HPA)



Principal sistema de respuesta al estrés.

Disregulación en el suicidio.

- **Test de manipulación farmacológica:**

DST: resultados inconsistentes.

MAST: Cortisol más bajo en pacientes con intentos de suicidio vs controles sanos (O'Connor et al, 2017).

TSST: Menor cortisol en los hijos de padres con t. afectivos e intentos de suicidio vs descendientes con comportamiento suicida, no suicidas y controles sanos (Melhem et al, 2016).

- **Niveles de cortisol:** resultados controvertidos → ¿Hipocortisolismo tras periodo de hiperactividad del eje HPA? (Metaanálisis O'Connor et al, 2016).
- **Estudios postmortem:** alteraciones en varios niveles del eje HPA (Pandey et al, 2013).
- **Conexión funcional del eje HPA con el sistema serotoninérgico** (Aleknaviciute et al, 2018).

BIOLOGÍA MOLECULAR

Inflamación

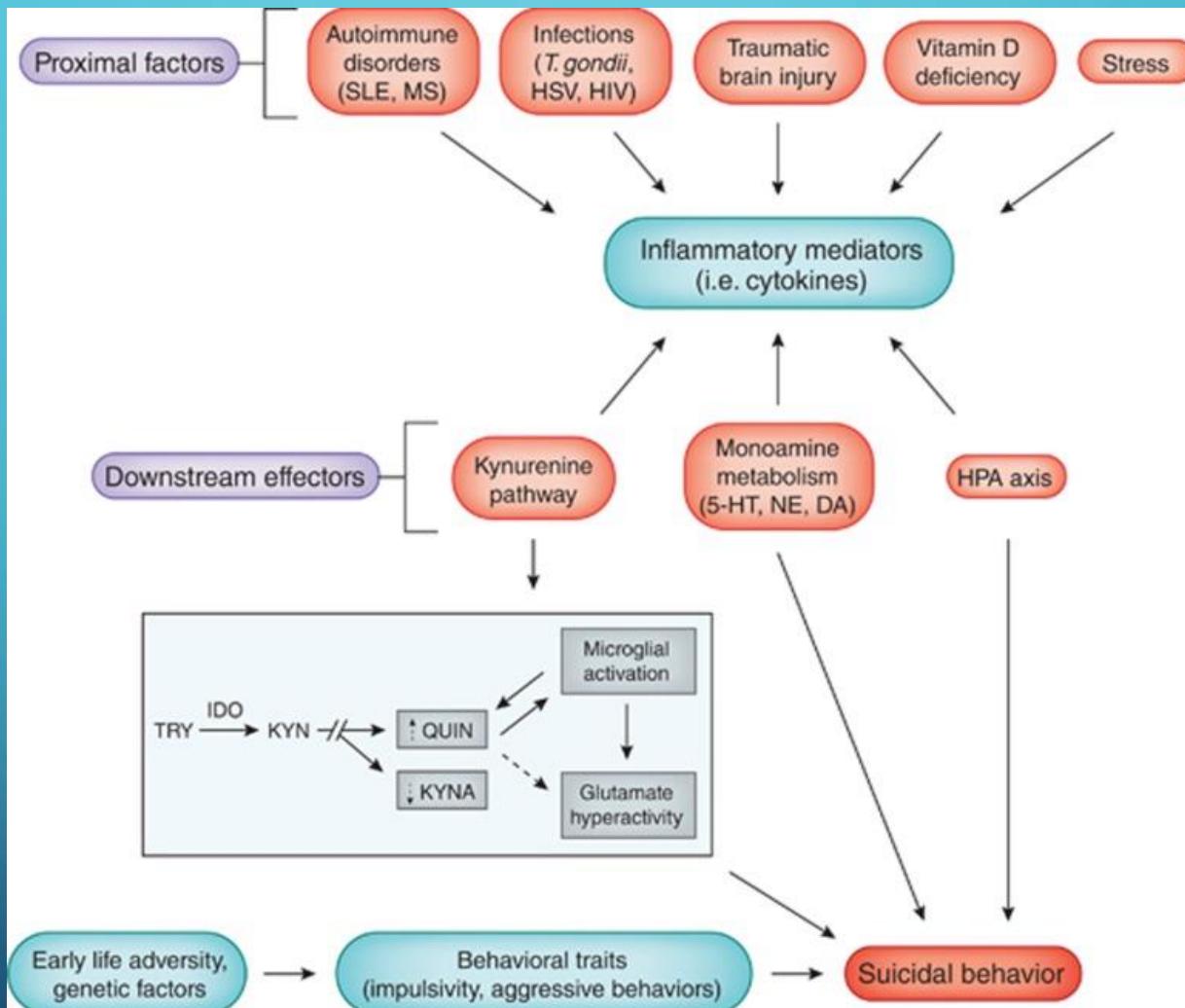
- **Marcadores de inflamación basal:** Resultados controvertidos.



- **Las citocinas:** Asociación entre el comportamiento suicida y las citocinas inflamatorias, incluso independientemente del diagnóstico psiquiátrico.
(Metaanálisis Black et al, 2015)

BIOLOGÍA MOLECULAR

Inflamación



Tomada de: Brundin L et al. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):271-283.

BIOLOGÍA MOLECULAR

Inflamación

★ **Metabolismo preferencial del TRP (vía de la KYN)** → Agotamiento 5-HT y producción de compuestos altamente neuroactivos (QUIN, KYNA) → Conducta suicida (Bradley et al, 2015; Bay-Ritcher et al, 2015).

★ *Proporción en el LCR de QUIN/KYNA mayor en los que intentaban suicidarse vs controles sanos (Bay-Ritcher et al, 2015) → agonismo NMDA hiperestimulación GLU → depresión y conducta suicida.*

BIOLOGÍA MOLECULAR

Plasticidad neuronal

- **Estudios postmortem:** niveles ↓ de BDNF y su receptor TrkB en el tejido cerebral de víctimas de suicidio (Banerjee et al, 2013).
- **Niveles periféricos:** resultados controvertidos —→ ¿uso de medicamentos antidepresivos? (Castrén et al, 2017).

BIOLOGÍA MOLECULAR

Lípidos

- **Colesterol y triglicéridos:** Resultados controvertidos.

★ ↓ Colesterol periférico → ↓ colesterol en membranas SNC → hipoactividad serotoninérgica.

- **Ácidos grasos poliinsaturados:** Resultados controvertidos.

★ ↑ proporción n6/n3 → estado proinflamatorio (activación de TLR y factores de transcripción nuclear) → proceso neuroinflamatorio y disregulación del eje HPA.

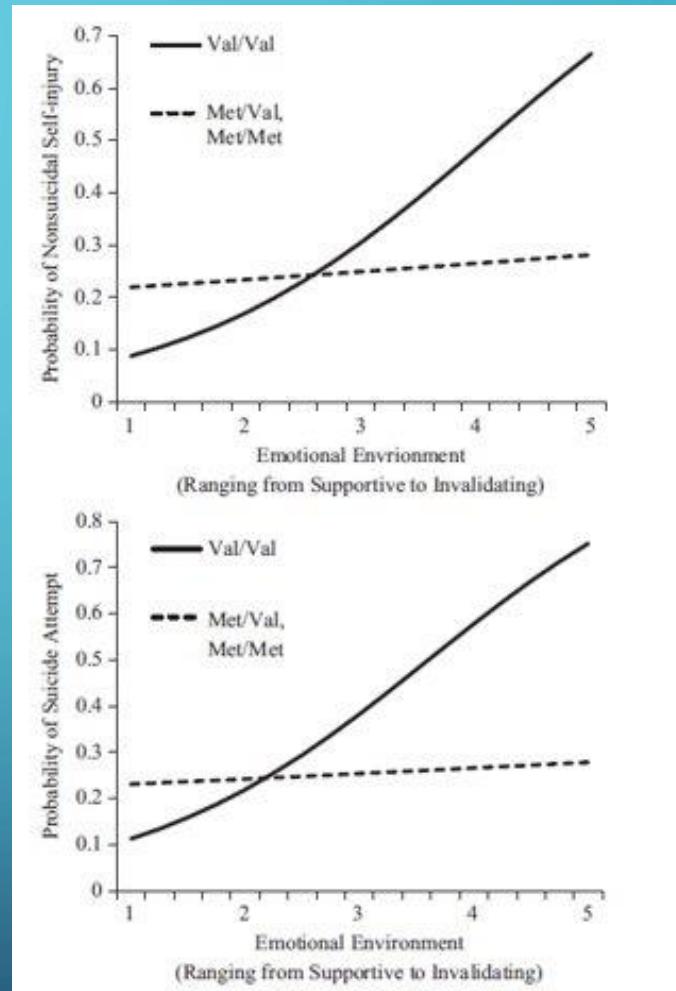
GENÉTICA

- La epigenética se encarga de los vínculos entre la interacción genes-ambiente, incluyendo los estudios de modificación de histonas, metilación del ADN y microARN.
- Estudios más utilizados: SNPs.
- Estudios de genoma completo.

GENÉTICA

BDNF

- Estudios de interacción genes-ambiente: Bresin et al, 2013.
- Keller et al, 2010: mayores niveles de metilación del promotor/exón 4 de dicho gen en muestras cerebrales de pacientes con suicidio consumado frente a controles

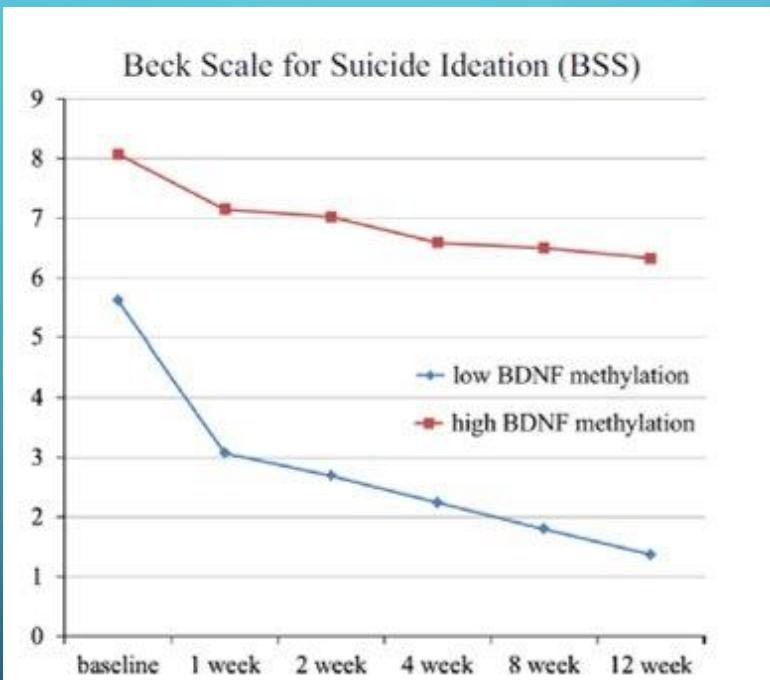


Tomada de: Bresin et al. Childhood emotional environment and self-injurious behaviors: The moderating role of the BDNF Val66Met polymorphism. J Affect Disord. 2013 Sep; 150(2): 594-600.

GENÉTICA

BDNF

★ Metilación BDNF (Kang et al, 2013): asociación mayor metilación promotor BDNF → menor expresión BDNF → persistencia IA.



Tomado de: Kang et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. J Affect Disord. 2013 Nov;151(2):679-685.

GENÉTICA

Micro ARN

Table 1. Studies of miRNAs and suicidal behavior.						
Study (year)	Study subjects	n	Target	Method	Identified miRNA	Predicted target gene or pathway
Gorinski et al. (2019)	MDD suicide victims	16	Dorsal lateral prefrontal cortex (BA9)	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-30e ↑	ZDHHC21
	Nonpsychiatric control subjects	16				
Balzeaux et al. (2019)	MDD patients & duloxetine	112	Whole blood	Genome wide analysis; small RNA-seq	miR-3688 ↑, miR-5695 ↑	Gene ontology leading to "regulation of neurogenesis"
	MDD patients & placebo	125				
Wang et al. (2018)	MDD suicide	21	Dorsolateral prefrontal cortex (BA10)	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-19a-3p ↑	Proinflammation; TNF-α
	Suicide victims & other psychiatric disorders	22				
	Nonpsychiatric control subjects	16				
	MDD suicide victims	14	Dorsolateral prefrontal cortex (BA10)			
	MDD nonsuicide subjects	12				
	Healthy control subjects	12				
	MDD patients + suicidal ideation	12	Peripheral blood			
	Healthy control subjects	12				
Roy et al. (2017)	MDD suicide victims	9	Locus coeruleus	Genome-wide analysis; TLDA-based miRNA profiler	miR-17-5p, miR-20b-5p, miR-106a-5p, miR-330-3p, miR-541-3p, miR-582-5p, miR-890, miR-99b-3p, miR-550-5p, miR-1179, all ↑; miR-409-5p, let-7g-3p, miR-1197, all ↓	Multiple genes involved in neurotransmission, associated with psychiatric disorders
	Healthy control subjects	11				
Lopez et al. (2017)	MDD suicide victims	32	Ventrolateral prefrontal cortex	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-146a-5p, miR-146b-5p, miR-24-3p, miR-425-3p, all ↑	MAPK, Wnt, calcium, endocytosis and adherens junction signaling pathways
	Healthy control subjects	20				
Torres-Berrio et al. (2017)	MDD suicide victims	24	Prefrontal cortex (BA44)	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-218 ↓	DCC
	Control subjects	35				
	MDD suicide victims	11	Prefrontal cortex (BA44)			
	Control subjects	12				

Pantazatos et al. (2017)	MDD suicide victims	9	Dorsal lateral prefrontal cortex (BA9)	Genome wide analysis; small RNA-seq	None	None
	MDD nonsuicide subjects	9				
	Healthy control subjects	9				
Aschrafi et al. (2016)	MDD suicide victims	5	Edinger-Westphal nucleus	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-326	UCNF
	Control subjects	8				
Pantazatos et al. (2015)	MDD suicide victims	9	Dorsal lateral prefrontal cortex (BA9)	Genome wide analysis; small RNA-seq	None	SATI
	MDD nonsuicide subjects	9				
	Healthy control subjects	9				
Smalheiser et al. (2014)	Suicide victims	18 (7 MDD, 2 SZ, 8 BP)	Prefrontal cortex (BA10)	Genome wide analysis; TLDA-based miRNA profiler	miR-152, miR-181a, miR-330-3p, miR-34a, miR-133b, miR-224, all ↑; miR-376a, miR-625, both ↑	None stated
	Control subjects	40 (8 MDD, 11 SZ, 6 BP)				
	Nonpsychiatric control subjects	15				
Lopez et al. (2014)	MDD suicide victims	15	Prefrontal cortex (BA44)	Candidate gene analysis; RT-qPCR	miR-34c-5p, miR-129-5p, miR-195, miR-320c, all ↑	SATI, SMOX
	Healthy control subjects	16				
Maussion et al. (2012)	Low TrkB-T1 expression suicide victims	4	Prefrontal cortex (BA10)	Genome wide analysis; LNA-based miRNA profiler	miR-185 ↑	TrkB-T1
	Normal control subjects	4				
	Suicide victims	38	Prefrontal cortex (BA10)	Candidate gene analysis; RT-qPCR		
	Control subjects	17				
Smalheiser et al. (2012)	Antidepressant-free MDD suicide victims	18	Prefrontal cortex (BA9)	Genome wide analysis; TLDA-based miRNA profiler	miR-142-5p, miR-137, miR-489, miR-148b, miR-101, miR-324-5p, miR-301a, miR-146a, miR-325, miR-494, miR-208, miR-376a*, miR-190, miR-155, miR-660, miR-130a, miR-27a, miR-497, miR-10a, miR-20a, miR-142-3p, all ↓	Transcription factors and other nuclear proteins, transmembrane and signaling proteins
	Nonpsychiatric control subjects	17				

BA: Brodmann area; BP: Bipolar disorder; LNA: Locked nucleic acids; MDD: Major depressive disorder; RNA-seq: RNA-sequencing; RT-qPCR: Quantitative real-time PCR; SZ: Schizophrenia; TLDA: TaqMan RT-qPCR low-density array.

Tomado de: Kouter et al. Genome-Wide DNA Methylation Patterns in Suicide Victims: Identification of New Candidate Genes. Psychiatr Danub. 2019 Dec;31(4):392-396.

GENÉTICA

- GWAS → Mullins et al, 2019: mayor estudio GWAS hasta la fecha.

Loci que relacionan TMG y conducta suicida:

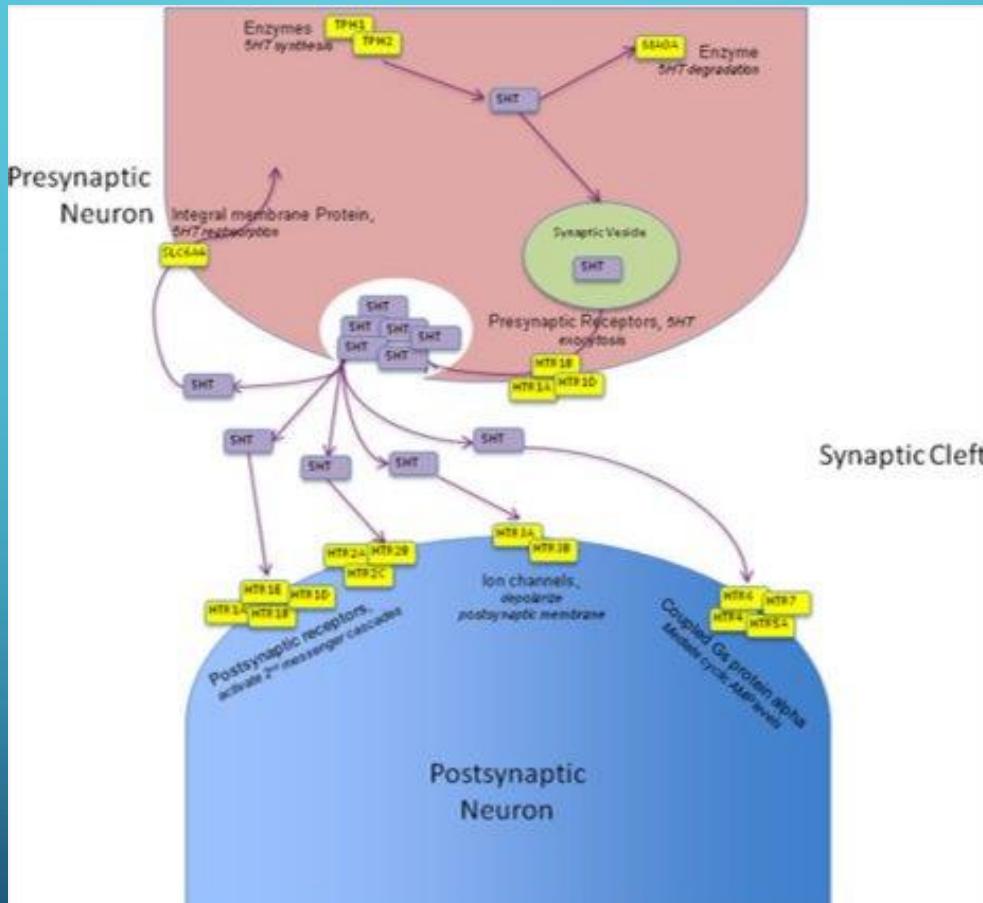
TABLE 2. Genome-wide significant loci for suicide attempt showing the most significant variant from each genomic region^a

Discovery Data Set	Variant	CHR	BP	Allele Tested	Allele Frequency	INFO Score
MDD	rs45593736	10	18954937	A	0.02	0.89
BD	chr4_23273116_D ^d	4	23273116	D	0.20	0.91

★ Mayor riesgo poligénico de depresión en pacientes suicidas con trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno depresivo mayor vs no suicidas → Etiología genética conducta suicida.

GENÉTICA

Alteraciones del sistema serotoninérgico



Tomado de: Judy et al. Association study of serotonin pathway genes in attempted suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012 Jan;159B(1):112-9.

NEUROIMAGEN

RM y pruebas funcionales

- Menores volúmenes cerebrales en intentos autolíticos:
 - Rentería et al, 2017: VT 2.87% menor en IA vs control sano.

- Schmaal et al, 2019 :

Metodología violenta IA:  caudado.

Historia familiar IA:  corteza prefrontal dorsolateral derecha, regiones temporales bilaterales y putamen izquierdo.

Endofenotipos?



Resumen artículos: disminución sustancia gris y corteza prefrontal y aumento de la amígdala frente a sanos y controles psiquiátricos.

NEUROIMAGEN

TAREA		
Procesamiento emocional	COF MD	COF LD, cerebelo
Evaluación del riesgo	COF, C occipital	-

- RMf:

★ **Conclusión:** Alteración del control top-down (disfunción del procesamiento emocional, mayor sensibilidad desaprobación por terceros y mayor tendencia de paso al acto por emociones negativas).

- PET: metabolitos sistema serotoninérgico.

- Hipometabolismo corteza prefrontal en IA alta letalidad.
 - No se asocia hipometabolismo prefrontal a depresión.

- SPECT:

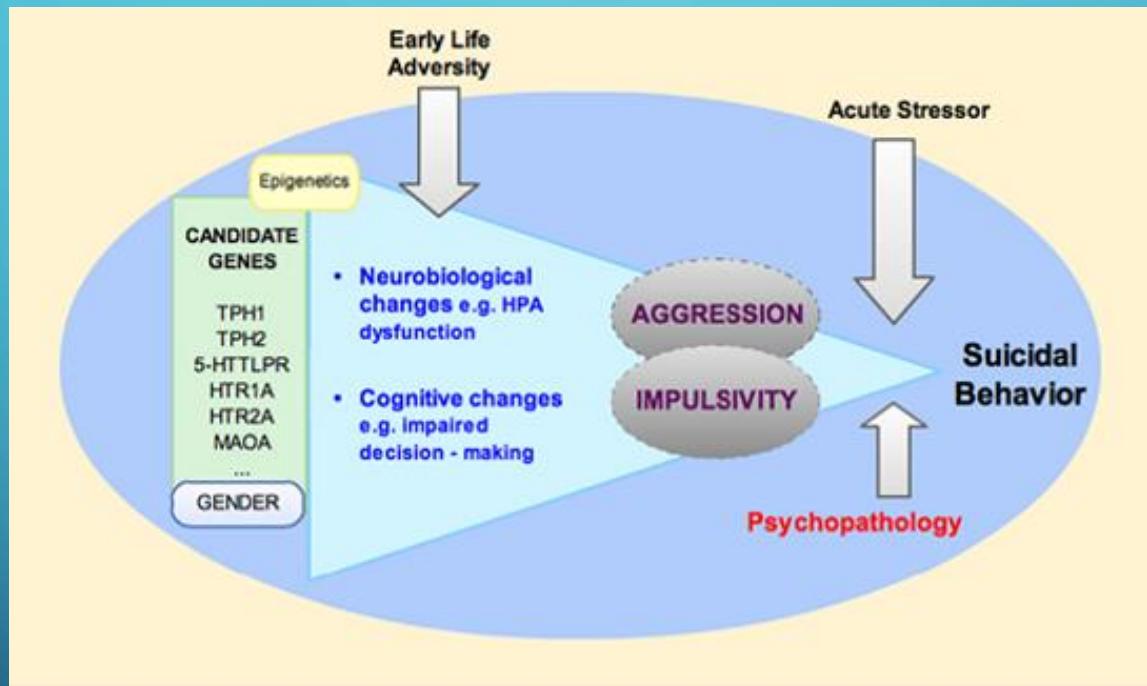
- Hipoperfusión corteza prefrontal reposo y durante tarea cognitiva IA deprimidos vs controles.

★ Los resultados de los estudios con distintas pruebas funcionales son concluyentes entre sí.

DISCUSIÓN

Modelo genético del suicidio

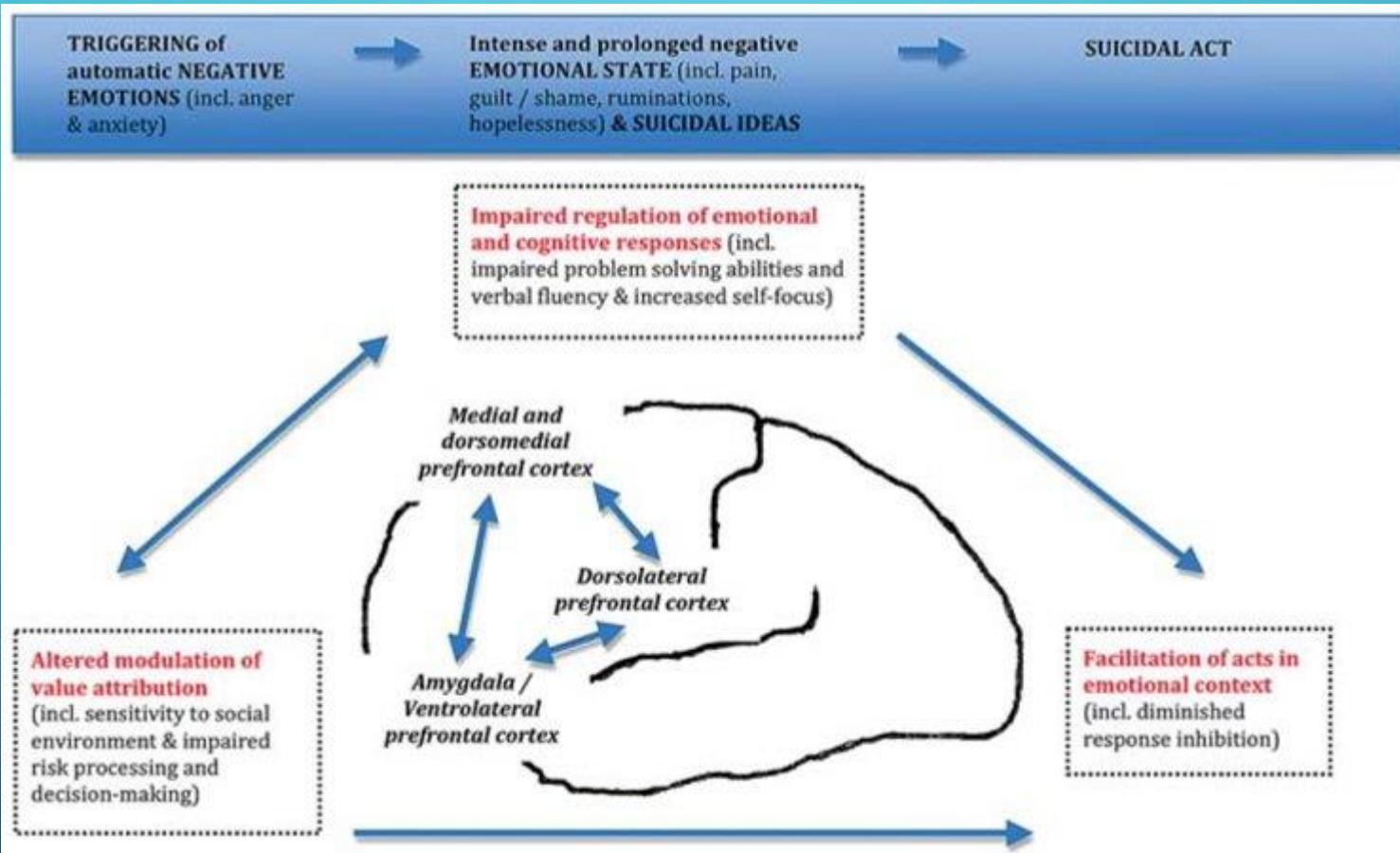
Perspectivas futuras: Búsqueda de genes candidatos.



Tomado de: Antypa et al. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Oct;23(10):1125-42.

DISCUSIÓN

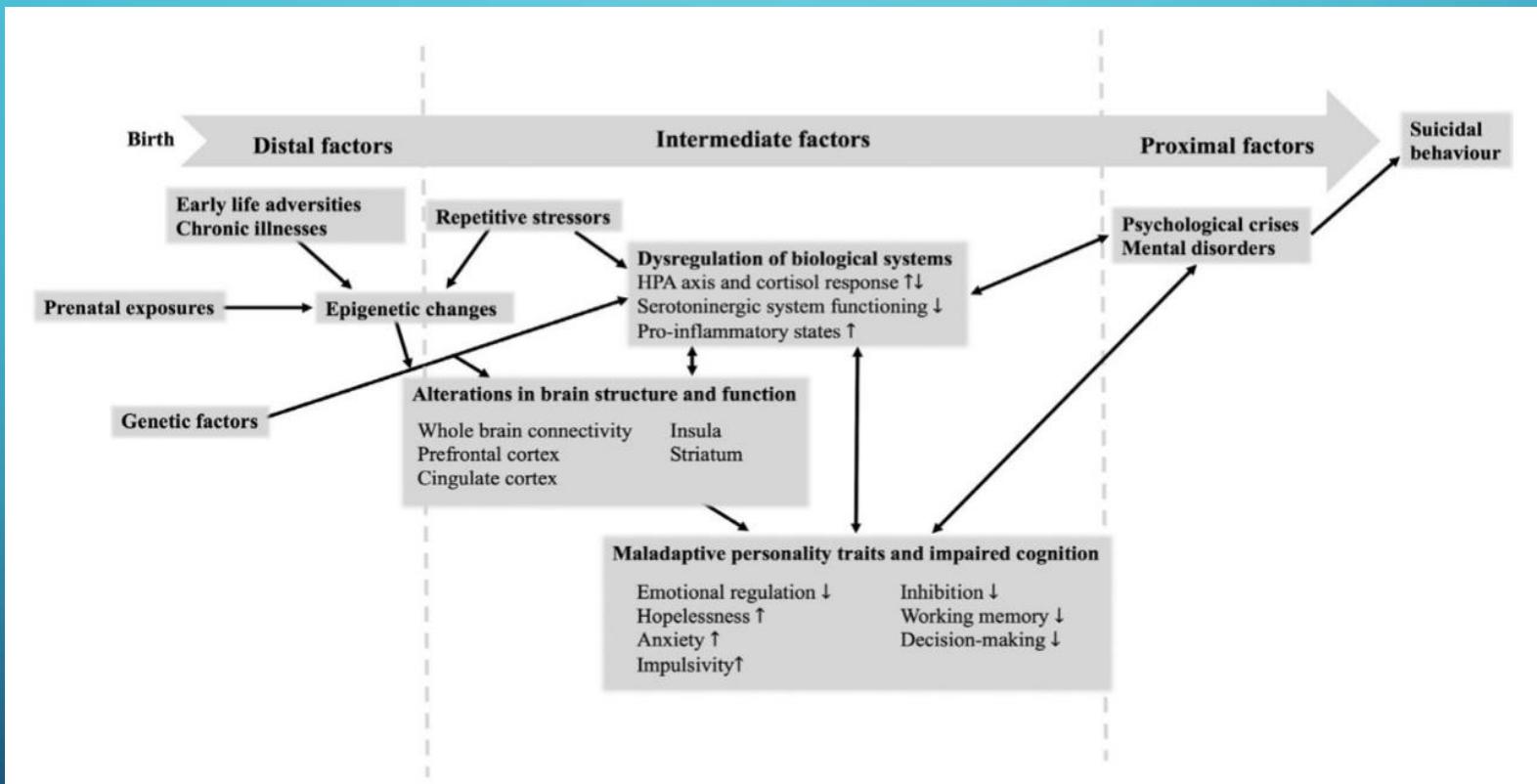
Modelo cognitivo estructural del suicidio



Tomado de: Jollant et al. The suicidal mind and brain: A review of neuropsychological and neuroimaging studies. The World Journal of Biological Psychiatry. 2011;12(5):319-339.

DISCUSIÓN

Modelo estrés diátesis del suicidio



Tomada de: Lengvenyte et al. Biological bases of suicidal behaviours: A narrative review. Eur J Neurosci. 2021 Jan;53(1):330-351.

DISCUSIÓN

Limitaciones en los estudios

- Ausencia de una nomenclatura común y modelo objetivo de valoración del riesgo suicida.
- Pequeño tamaño muestral.
- Inclusión de pacientes en tratamiento farmacológico, alto % diagnóstico de depresión mayor.
- Falta de casos bien pareados, pocos controles psiquiátricos.
- Estudios transversales.
- Estudios con neurotransmisores: limitación de estudios postmortem, uso de agonistas, antagonistas y antagonistas parciales.

Perspectivas futuras

- Estudios en sangre periférica.
- Aplicabilidad en la práctica clínica.
- Modelos objetivos e integrales de predicción de riesgo suicida: investigaciones prospectivas con muestras más grandes y múltiples biomarcadores.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL SUICIDIO, ¿EXISTEN BIOMARCADORES?

MUCHAS GRACIAS

MARÍA TERESA VELASCO MORÁN

CARMEN GARCÍA OLIVER

INSTITUTO DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN