

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

María José Muñoz Algar, Patricia Bernal García, Mario de la Calle Real

1. Instituto Psiquiátrico Montreal. El Plantío, Majadahonda.
2. CSM Puente de Vallecas.

maria_jose_m@msn.com

Suicidio. Vulnerabilidad. Psicosocial. Neurobiológico.

RESUMEN

El suicidio es considerado una característica distintiva de humanidad. Representa una solución permanente a un problema temporal.

En los actuales modelos neurobiológicos, la predisposición genética y experiencias adversas de la infancia interactúan durante los años de desarrollo, resultando en la manifestación de factores asociados con el comportamiento suicida. Los factores asociados a la conducta suicida quedan expuestos como:

- Factores psicosociales: Varios estudios sugieren que la interacción entre vulnerabilidad genética y condiciones ambientales, aumenta el riesgo de comportamientos suicidas (2). En el modelo de diátesis-estrés, los factores de riesgo podrían ser distales (factores del desarrollo, personalidad, genéticos, trauma en la infancia, historia familiar de suicidio, y rasgos de personalidad impulsivo-agresivos) o proximales (acontecimientos vitales, estrés, consumo de alcohol o sustancias de abuso). Todos ellos aumentan el riesgo individual.
- Factores neurobiológicos: El promotor 5' del transportador de serotonina, gen del receptor 5-HT_{2A}, el factor neurotrófico derivado del cerebro, el promotor del polimorfismo del gen MAO-A y el gen catecol-O-metiltransferasa.

Conclusiones: Recomendamos seguir indagando en la neurobiología de las conductas autolesivas con el fin de poder realizar una detección de la vulnerabilidad individual mediante estudio genético, sin olvidar la detección de factores socioculturales predisponentes. El objetivo sería la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas en el manejo del riesgo en estos pacientes.

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

INTRODUCCIÓN

Para abordar un tema tan complejo como es la conducta suicida, es necesario partir de la dificultad para lograr una nomenclatura comprensible. (1). Este problema se ha complicado desde la introducción del término inespecífico *suicidalidad* (término que debe ser abandonado), que agrupa tanto a la ideación suicida, comportamiento autolesivo, tentativas de suicidio y suicidio, a pesar de las diferentes consecuencias que suponen para el paciente. (2).

El suicidio es considerado una característica distintiva de humanidad. (3). En el mismo encontramos una intencionalidad en el acto de morirse (4). Representa una solución permanente a un problema temporal; lo que distinguiremos de la automutilación, una solución temporal a un problema permanente. (5)

ESTUDIO PSICOSOCIAL Y NEUROBIOLÓGICO: En los actuales modelos neurobiológicos, la predisposición genética y experiencias adversas de la infancia (factores biológicos y psicológicos) interactúan durante los años de desarrollo, resultando en la manifestación de factores neurobiológicos y clínicos asociados con el comportamiento suicida. (6). A continuación abordaremos de forma independiente cada uno de ellos:

1) Factores psicosociales:

Varios estudios sugieren que la interacción entre vulnerabilidad genética y condiciones ambientales, como acontecimientos vitales y apoyo social (7) aumenta el riesgo de comportamientos suicidas. (8) (9). En el modelo de diátesis-estrés, (7, 10, 11,12) los factores de riesgo para mostrar un comportamiento suicida podrían ser distales o proximales. Los factores de riesgo distales producen una predisposición y determinan una respuesta individual al estresor. Incluyen factores del desarrollo, personalidad, familiares, biológicos y genéticos, como el trauma en la infancia, historia familiar de suicidio, y rasgos de personalidad impulsivo-agresivos. Todos ellos afectan al umbral de suicidio y aumentan el riesgo individual cuando el/ella experimenta un factor de riesgo proximal. Los factores de riesgo proximales están más íntimamente relacionados con el comportamiento suicida y actúan como precipitantes. Incluye acontecimientos vitales, estrés, consumo de alcohol o sustancias de abuso.(7,10)

Respecto a factores psicosociales, acontecimientos predisponentes como el trauma en la infancia, incluyendo abuso sexual, emocional y físico, así como la negligencia emocional y física (2, 12,13,14,15, 16, 17), la pérdida parental o discordias familiares graves (11) (la calidad general de las relaciones apego con los padres en la infancia, interrupción en la crianza padre-hijo, y experiencias de separación y pérdida podría contribuir más tarde a la aparición de autolesiones) (14), todas ellas se han asociado con un aumento del número de tentativas de suicidio. (11,12,13,14). No se asoció, sin embargo, el divorcio de los padres como factor aislado. (18) Estos factores podrían contribuir a crear una distorsión de las experiencias corporales, un

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

distanciamiento del cuerpo y desembocar en un comportamiento autodestructivo. (19) Numerosos estudios indican que la asociación entre comportamientos suicidas y el abuso/negligencia en la infancia es independiente de la psicopatología y trastornos psiquiátricos. (13,16,20)

En esta línea, se ha demostrado que los traumas en la infancia actúan en la respuesta al estrés en los adultos mediante la alteración de la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA). (8,12,18,19,21) La hiperactividad del eje HPA se ha relacionado con comportamientos suicidas, evidenciado por un fallo en la supresión de la secreción del cortisol tras la administración de dexametasona (DST). (10,21,22) De acuerdo con la resistencia a dexametasona, algunos estudios más antiguos informaban que elevados índices de excreción urinaria de corticosteroides predecía comportamientos suicidas. En otros estudios, no bien replicados, los índices aislados de la función del eje HPA en gestos parasuicidas provee de evidencia adicional de función anormal, incluyendo bajos niveles de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en líquido cefalorraquídeo; pero no detectaba diferencias en el plasma de CRH o cortisol, elevado cortisol urinario en suicidas violentos y elevado cortisol en suero tras la administración de 5-hidroxitriptófano. (11,20)

Una interpretación de dichos hallazgos es que las adversidades sucedidas en la infancia podrían alterar el desarrollo de sistemas que sirven para regular la respuesta al estrés, (23), como el hipotálamo, la hipófisis, y las glándulas adrenales, que producen aumento de la secreción de hormonas (cortisol, adrenalina y epinefrina). Esto produce un impacto adverso en el sistema nervioso central (21) y en estructuras cerebrales implicadas en el comportamiento suicida, (24) así como producir cierta vulnerabilidad mediante una disminución de la función serotoninérgica. (8,11) Esto refleja la incapacidad de adaptación a los estímulos estresantes en asociación con comportamientos suicidas violentos. (11).

Estudios de gemelos a nivel genético y epidemiológico han estimado que el 30%-50% de la variedad en tentativas de suicidio es debido a factores genéticos, (8,10,11, 24, 25), como por ejemplo, los efectos descritos de la metilación del promotor en la expresión de genes de poliaminas (26) que genera una vulnerabilidad a las adversidades descritas por Caspi et al. (11) Este riesgo genético de suicidalidad parece tomar parte independiente del riesgo de enfermedad y otros estresores psicológicos. Con los avances en el estudio del genoma humano y procedimientos fácilmente disponibles de genotipado, numerosos genes candidatos para la transmisión del riesgo suicida han sido identificados (25, 26):

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

2) Factores neurobiológicos: Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el comportamiento suicida tiene cierta base genética (28), que no depende de la presencia de trastornos mentales concomitantes. (29)

El sistema serotoninérgico se ha asociado al comportamiento suicida a través de múltiples líneas de evidencia. (30). El primer gen serotoninérgico que se sugirió que influenciaba en el comportamiento suicida fue la triptófano hidroxilasa (TPH), la enzima limitante de la biosíntesis de serotonina (25,26, 31). Dos isoformas de triptófano hidroxilasa se han identificado, TPH1 y TPH2. (8,10,11,12,21,27,31,32,33). Viana, Lalovic y Turecki (2002), concluyeron en sus estudios que el polimorfismo TPH A218C no se asoció con la transmisión de comportamiento suicida. (31) En suma, el único estudio prospectivo que investiga si el polimorfismo TPH1 predice tentativas de suicidio no encontró relación. (34) Por otro lado, el análisis del haplotipo TPH-2 ha revelado recientemente una asociación con el comportamiento suicida. (35,36)

El candidato más prometedor hasta la fecha es la variante del promotor 5' del transportador de serotonina (5-HTTLPR) hallándose una asociación entre la baja expresión del alelo S y el suicidio. (11) El transportador de serotonina se localiza en las neuronas serotoninérgicas presinápticas y es responsable de la recaptación de serotonina. Un polimorfismo funcional en la región promotora del gen 5-HTT (5-HTTLPR) (11) implica dos alelos comunes (0.4-0.6) que regulan la transcripción del gen. El alelo contiene 14 copias de una repetición imperfecta de 22 pares de bases (alelo "corto" o S/ delección) que reduce la eficiencia en la transcripción del gen 5-HTT, mientras que el alelo con 16 repeticiones (alelo "largo" o L/ inserción) no lo hace. (10,14, 17, 21,25, 32, 37) El alelo "L" se ha asociado con una transcripción del gen dos o tres veces más eficiente, comparado con el alelo "S", que sería menos activo reduciendo la recaptación de serotonina. (24,27, 38). El genotipo-SS se encontró asociado con tentativas repetidas de suicidio en personas que lo habían intentado previamente, (17,21) y con agresión impulsiva, especialmente con suicidios violentos. (19)

Caspi et al (2003) hace referencia sobre la interacción entre 5-HTTLPR_(17) (una o dos copias del alelo corto vs. dos copias del alelo largo (37,39, 40) y acontecimientos vitales estresantes (14,21,37) (abuso físico y sexual en la infancia, pero no emocional) (12) producen depresión, ideación suicida y tentativas de suicidio. (8,24) La pérdida de función del alelo s y los genotipos que contienen el alelo s están implicados nuevamente. Los individuos con un alelo s y con acontecimientos de vida estresantes después de los 21 años de edad tienen un aumento de síntomas depresivos y de ideación/comportamiento suicida mientras que los homocigotos l/l no. (10,14) Los acontecimientos de vida estresantes predicen ideación suicida o tentativas entre personas con el alelo s pero no entre los homocigotos l/l. (9) Como el alelo implicado tiene un papel transcripcional regulador, el descenso de niveles de expresión de 5-HTT, el dato apoya la visión de que baja actividad serotoninérgica se asocia con la vulnerabilidad al suicidio. (21). La

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

amígdala está ampliamente inervada por neuronas serotoninérgicas y los receptores 5-HT son abundantes; en consecuencia las anormalidades serotoninérgicas vistas en suicidios podrían indicar una función alterada de la amígdala. (21). Por otro lado, un estudio sugiere que el polimorfismo del promotor de 5-HTTLPR no tiene impacto en el comportamiento suicida, pero podría ser asociado con trastornos psiquiátricos. (36)

Otro de los hallazgos más consistentes es la observación de bajos niveles de ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA, metabolito de serotonina) en el líquido cefalorraquídeo en aquellos con comportamientos suicidas, asociados con trauma en la infancia. (8,10,14,17, 25,27, 32,33,35,38).

El gen del receptor 5-HT_{2A} es uno de los mayores candidatos sobre comportamiento suicida. El ligando del receptor 5-HT_{2A} también ha sido asociado con la agresión en suicidas. (41) También se han observado alteraciones a nivel del receptor, en los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} que estaban sobrerregulados en el córtex prefrontal y este aumento se sugirió como un mecanismo compensatorio a la baja actividad de las neuronas serotoninérgicas. (8,17, 24) Los estudios sobre el receptor de serotonina 2A han indicado un aumento en la unión en víctimas suicidas comparados con controles, pero los resultados sobre el receptor de serotonina 1A, sin embargo, son menos consistentes. (25) Sin embargo, los hallazgos genéticos de asociación entre las variantes del gen del receptor 5-HT_{2A} y el suicidio son controvertidos. (17)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) juega un importante papel en la regulación y crecimiento de neuronas serotoninérgicas durante la infancia. (10) Una alteración patológica del sistema del factor neurotrófico podría no solo producir defectos en el mantenimiento y regeneración neural, y, por lo tanto, alteraciones estructurales en el cerebro, pero también podrían reducir la plasticidad neuronal y, perjudicar la capacidad individual para adaptarse a situaciones de crisis. (25,42) El estrés agudo y crónico se ha investigado que inhibe la síntesis en hipocampo de BDNF y la proteína ha demostrado que juega un papel importante al mediar en la plasticidad neural en respuesta a experiencias traumáticas tempranas. La disfunción de serotonina hallada en el comportamiento suicida podría, por lo tanto, ser la expresión de un bajo nivel de BDNF (detectado en estudios como una mayor metilación del promotor del BDNF)(43), que impide el normal desarrollo de neuronas serotoninérgicas durante el desarrollo cerebral. Esta hipótesis es apoyada por dos estudios recientes que encontraron niveles descendidos de BDNF en el hipocampo y córtex prefrontal de víctimas de suicidio. (42)

En un estudio se encontró que el BDNF Val66Met modera el efecto del maltrato infantil en la violencia del comportamiento suicida, quizás a través de un efecto en las neuronas serotoninérgicas. (10) Dichos resultados sugieren que sujetos con abuso sexual infantil, constituyen un único subgrupo de alto riesgo de comportamiento suicida violento, especialmente en individuos portadores del genotipo BDNF Val/Val, y no entre los portadores de Val/Met o

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

Met/Met (10). La gravedad del maltrato en la infancia se asoció significativamente con un elevado número de tentativas de suicidio y con una edad temprana para el inicio de la tentativa. Este resultado sugiere que Val/Met modula el efecto del abuso sexual infantil en la violencia del comportamiento suicida y que la disfunción de BDNF podría aumentar el riesgo de comportamiento violento suicida en la adultez. En conjunto, estos estudios relacionan claramente el polimorfismo BDNF con el comportamiento suicida. (24)

El promotor del polimorfismo del gen MAO A, que codifica la principal enzima que cataboliza la serotonina, (11,27,33), ha sido implicado en trastornos afectivos, agresión y suicidio. (44) La idea general subyace en la investigación de la actividad de MAO A en relación al comportamiento violento es que la baja actividad de MAO A produce elevados niveles de serotonina, norepinefrina, y dopamina en el cerebro (24), manifestándose como trastornos afectivos y/o comportamiento agresivo. Las experiencias adversas en la infancia en conjunto a una menor expresión de la variante del gen MAO A, que fue repetidamente y consistentemente asociado con rasgos de personalidad impulsivo-agresiva, sin proponer una relación directa con el comportamiento suicida, pero que podría orientar en un acto hacia la violencia en sujetos con otros factores de riesgo suicida. (10,17)

Finalmente, un gen que solo ha sido recientemente estudiado con relación al suicidio es el gen catecol-O-metiltransferasa (COMT), la enzima responsable de la degradación de catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina). (25,33). Los resultados de diferentes estudios sugieren que el gen COMT está asociado a comportamientos violentos, (44), con un estudio encuentra mayor asociación con tentativas suicidas en sujetos varones.(45). Para COMT, el polimorfismo 158Met fue un claro factor de riesgo para el comportamiento suicida. Este resultado apoya la literatura pasada que hallaba una asociación entre la baja actividad de COMT y el comportamiento suicida. A pesar del significado estadístico de este resultado, debería ser interpretado cuidadosamente, porque la relación no es robusta. (44), En este sentido, se publicó un metaanálisis cuyos resultados no encontraban dicha asociación (46).

Cada vez, estudios de asociación más sofisticados que incluyen un examen de estrés en la infancia, marcadores de función biológica, y/o fenotipos intermediarios de comportamiento suicida protegerán a la luz de la complejidad de las relaciones entre estrés, genes y comportamiento suicida. (24). Todo ello ayudaría a proveer de marcadores de susceptibilidad al suicidio, de modelos de proceso del trastorno, mejoras en la clasificación y diagnóstico, elucidar nuevas metas terapéuticas y mejorar en el desarrollo del modelo animal de enfermedad.(47). Por otro lado, es el momento de aceptar que la genética del suicidio es mucho más compleja (48).

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

CONCLUSIONES

Muchas de las posibilidades de que una persona tome la decisión de suicidarse reside en la influencia de su carga genética. El componente genético de la conducta suicida está determinado por las variables en múltiples genes que determinan sujetos más vulnerables (49). Esta predisposición genética es independiente de la predisposición genética a otras enfermedades mentales que también son factores de riesgo de comportamientos suicidas.

La estimación varía entre un 25-50% de los psiquiatras que han tenido uno o más pacientes que han fallecido por suicidio. Los psiquiatras en su mayoría, piensan que todos los suicidios son evitables. (50). Según los últimos estudios, desde el momento del nacimiento las personas tenemos un porcentaje definido de suicidio. Es un conjunto múltiple de genes los que intervendrían en esta conducta pero además habría que considerar la conducta y sus antecedentes. Pero todo esto no es suficiente por sí mismo, es necesario también un desencadenante agudo, como etapas de estrés agudo, enfermedades mentales, crónicas, incapacitantes, etc.

Por otro lado, las personas con vulnerabilidad hacia el suicidio presentan alteraciones en el sistema de neurotransmisión dopaminérgica, noradrenérgica, pero de forma relevante en el serotoninérgico. Dicho metabolismo, es importante destacar que no solo se relaciona con la conducta suicida sino también con la agresividad e impulsividad y en los desordenes de ansiedad y depresión.

Numerosa evidencia científica nos muestra que existe una heredabilidad de esta conducta (51) pero se desconocen los mecanismos específicos genéticos implicados. El hecho de que haya historia familiar, no hace que el suicidio sea inevitable, solo indica que éstas personas son más proclives a realizarlo.

Hoy en día no existen pruebas clínicas fiables capaces de identificar a aquellos con mayor predisposición al suicidio. En la actualidad el único predictor fiable son las tentativas previas, dato que debe obtenerse en una anamnesis completa del paciente.

Pensamos que sería interesante seguir indagando en la neurobiología de dichas conductas autolesivas con el fin de poder realizar una detección de la vulnerabilidad individual mediante estudio genético, sin olvidar la presencia de factores socioculturales predisponentes, y como estos procesos difieren de cada género, podría facilitar la detección temprana del riesgo suicida. (52). El hallazgo de dichos factores predisponentes, permitirían la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas en el manejo del riesgo en estos pacientes.

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Andriessen K. (2006) On "Intention" in the Definition of Suicide. *Suicide and Life-Threatening Behavior*; 36 (5): 533-538.
- 2) Meyer R.E, Salzman C, Youngstrom E.A, Clayton P.J, Goodwin F.K, Mann J.J, et al. (2010). Suicidality and Risk of Suicide-Definition, Drug Safety Concerns, and a Necessary Target for Drug Development: A consensus Statement. *J. Clin Psychiatry*; 71 (8): 1-21.
- 3) Blasco-Fontecilla H, Lopez-Castroman J, Gómez-Carrillo A, Baca-García E. (2009) Towards an evolutionary framework of suicidal behavior. *Medical Hypotheses*. Elsevier.
- 4) Schlimme J. E. Sense of self-determination and the suicidal experience. A phenomenological approach. *Med Health Care and Philos*. DOI 10.1007/s11019-011-9358-4
- 5) Hicks K. M. & Hinck. S. M. (2008) Concept analysis of Self- mutilation. *Journal of Advanced Nursing* 64 (4), 408-413.
- 6) V. Boulougouris, I.Malogiannis, G. Lockwood, I. Zervas, G. Di Giovanni. Serotonergic modulation of suicidal behaviour: integrating preclinical data with clinical practice and psychotherapy. *Exp Brain Res* (2013) 230:605–624.
- 7) Nock M.K, Borges G, Bromet E.J, Cha C.B, Kessler R.C, Lee S. (2008) Suicide and Suicidal Behavior. *Epidemiol Rev*. 30(1):133-154
- 8) Mann J.J, Arango V.A, Avenevoli S, Brent D.A, Champagne F.A, Clayton P, et al. (2009). Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol psychiatry*; 65: 556-563.
- 9) Althoff RR, Hudziak JJ, Willemsen G, Hudziak V, Bartels M, Boomsma DI. 2012. Genetic and Environmental Contributions to Self-Reported Thoughts of Self-Harm and Suicide. *Am J Med Genet Part B* 159B:120–127.
- 10) Roy A, Sarchiopone M, Carli V. (2009). Gene-Environment Interaction and Suicidal Behavior. *Journal of Psychiatric Practice* Vol. 15, No. 4: 282-288.
- 11) Mann J.J, Currier D.M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry* 25: 268-271.
- 12) Brodsky B.S, Stanley B. (2008) Adverse childhood experiences and suicidal behavior. *Psychiatr Clin N. Am* 31: 223-235.
- 13) Sunnqvist C, Westrin A, Träskman-Bendz. (2008). Suicide attempters: biological stressmarkers and adverse life events. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 456-462

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

- 14) Brezo J, Bureau A, Mérette C, Jomphe V, Barker ED, Vitaro F, et al. (2010). Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. *Molecular Psychiatry*, 15: 831-843.
- 15) Bureau J-F, Martin J, Freynet N, Poirier A.A, Lafontaine M.F, Cloutier P. (2010). Perceived dimensions of parenting and non-suicidal self-injury in young adults. *J. Youth Adolescence* 39: 484-494.
- 16) Afifi T.O, Boman J, Fleisher W, Sareen J. (2009). The relationship between child abuse, parental divorce, and lifetime mental disorders and suicidality in a nationally representative adult sample. *Child Abuse & Neglect* 33: 139-147
- 17) Bondy B, Buettner A and Zill P. (2006) Genetics of suicide. *Molecular Psychiatry*; 11: 336-351
- 18) Orbach I, Gilboa-Schechtman E, Sheffer A, Meged S, Har-Even D, Stein D. (2006). Negative bodily self in suicide attempters. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 36(2): 136-153
- 19) Pompili M, Iliceto P, Innamorati M, Rihmer Z, Lester D, Akiskal H.S, et al. (2009). Suicide risk and personality traits in physically and/or sexually abused acute psychiatric inpatients: A preliminary study. *Psychological Reports*, 105: 554-568.
- 20) Joiner T.E, Brown J.S, Wingate L.R. (2005). The psychology and neurobiology of suicidal behavior. *Annual Review of Psychology*. 56: 287-314.
- 21) Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. (2007). Nature and nurture in suicidal behavior, the role of genetics: some novel findings concerning personality traits and neural conduction. *Physiology & Behavior* 92: 245-249.
- 22) Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jausse I, Bellivier F, Leboyer M, Castelnaud D, Malafosse A, Courtet P. 2007. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters. *Am J Med Genet Part B* 144B: 615-624.
- 23) Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA. (2010). The interaction of FKBP5, a Stress Related Gene, with Childhood Trauma Increases the Risk for Attempting Suicide. *Neuropsychopharmacology*. 35 (8): 1674-1683.
- 24) Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Frisch A, Michaelovsky E, Weizman M et al. (2007) Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *European Neuropsychopharmacology*, 17: 230-233.
- 25) Currier D and Mann JJ. Stress, genes and the biology of suicidal behavior.(2008) *Psychiatr Clin North Am*. 31 (2): 247-269.

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

- 26) Gross J. A., Fiori L. M., Labonté B., Lopez J.P, Turecki G. "Effects of promoter methylation on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide". *Journal of Psychiatric Research* 47 (2013) 513-519.
- 27) Viana MM, De Marco LA, Boson WL, Romano-Silva MA and Corrêa H. (2006). Investigation of A218C tryptophan hydroxylase polymorphism: association with familial suicide behavior and proband's suicide attempt characteristics. *Genes, brain and behavior*. 5: 340-345.
- 28) Saiz P. A., García-Portilla P., Paredes B., Corcoran P., Arango C., Morales B. et al. Role of serotonergic-related systems in suicidal behavior: Data from a case-control association study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 35 (2011) 1518-1524.
- 29) Jaeschke R., Siwek M., Dudek D. "Neurobiologia zachowań samobójczych" (Neurobiology of suicidal behaviour) *Psychiatria Polska*. 2011, tom XLV, n° 4:573-588.
- 30) Judy J. T., Seifuddin F., Mahon P. B., Huo Y., Goes F. S., Jancic D. et al. Association Study of Serotonin Pathway Genes in Attempted Suicide". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 January; 0(1): 112-119.
- 31) Ahlner J, Zackrisson A-L, Lindblom B, Bertilsson L. (2010) CYP2D6, serotonin and suicide. *Pharmacogenomics* 11(7): 903-905.
- 32) Jimenez-Treviño L, Blasco-Fontecilla H, Braquehais M.D, Ceverino-Dominguez A, Baca-García E. (2011). Endofenotipos y conductas suicidas. *Actas Esp Psiquiatr* ; 39 (1): 61-69.
- 33) Galfalvy H, Huang Y, Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. (2009) Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype. *Journal of affective disorders*. 115: 331-338.
- 34) Zabolí G, Gizatullin R, Nilsson A, Wilczek A, Jönsson EG, Ahnemark E et al. (2006). Tryptophan hydroxylase-I gene variants associate with group of suicidal borderline women. *Neuropsychopharmacology*; 31: 1982-1990.
- 35) Pérez-Rodríguez, Weinstein S, New AS, Bevilacqua L, Yuan Q et Zhou Z. (2010). Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research* 44 : 1075-1081.
- 36) Helbecque N, Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. (2006) Serotonin transporter gene variants and behavior: A comprehensive review. *Current Drug Targets*; 7: 1659-1669.
- 37) Segal J, Schenkel LC, Herbstrith de Oliveira M, Salum GA, Dotto Bau CH, Manfro GG et al. (2009). Novel allelic variants in the human serotonin transporter gene linked polymorphism

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

(5-HTTLPR) among depressed patients with suicide attempt. *Neuroscience Letters* 451: 79-82.

- 38) Zalsman G, Huang Y, Oquendo M.A, Burke A.K, Xian-Zhang Hu, Brent D.A, et al (2006). Association of a Triallelic Serotonin Transporter Gene Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism with Stressful Life Events and Severity of Depression. *Am J Psychiatry*, 163 (9): 1588-1593.
- 39) Vaquero-Lorenzo C, Baca-García E, Díaz-Hernández M, Pérez-Rodríguez MM, Fernández-Navarro P, Giner L, et al. (2008) Association study of two polymorphisms of the serotonin-2A receptor gene and suicide attempts. *Am J of Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*; 147B: 645-649
- 40) Enoch M-A., Hodgkinson C. A., Gorodetsky E., Goldman D., Roy A. Independent effects of 5´ and 3´ functional variants in the serotonin transporter gene on suicidal behavior in the context of childhood trauma. *Journal of Psychiatric Research* 47 (2013): 900-907.
- 41) Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, Videtic A, Ferraro A, Carli V et al. (2010). Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*; 67(3): 258-267.
- 42) Y-yu Huang, Cate S.P, Battistuzzi C, Oquendo M.A, Brent D, Mann J. (2004) An association between a Functional Polymorphism in the Monoamine Oxidase A Gene Promoter, Impulsive Traits and Early Abuse Experiences. *Neuropsychopharmacology* 29, 1498-1505.
- 43) Hee-Ju Kang, Jae-MinKim, Ju-YeonLee, Seon-YoungKim, Kyung-YeolBae, Sung-WanKim. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *Journal of Affective Disorders* 151(2013): 679-685.
- 44) Kia-Keating BM, Glatt SJ, AND Tsuang MT. (2007). Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, Alleles and Suicidal Behavior. *Am J Med Genet Part B* 144B: 1048-1053.
- 45) Hwa-Young Lee, Yong-Ku Kim. Gender Effect of Catechol- O Methyltransferase Val158Met Polymorphism on Suicidal Behavior. *Neuropsychobiology* 2011; 63:177-182. DOI: 10.1159/000317847
- 46) Tovilla-Zárate et al. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: metaanalysis and new data. *BMC Psychiatry* 2011, 11:151
- 47) Chistiakov D. A. & Kekelidze Z. I. & Chekhonin V. P. "Endophenotypes as a measure of suicidality". *J Appl Genetics* (2012) 53:389-413.

APROXIMACIÓN AL ORIGEN DE LA CONDUCTA SUICIDA EN HUMANOS

- 48) Schild A.H.E., Pietschnig J., Tran U. S., Voracek M. Genetic association studies between SNPs and suicidal behavior: A meta-analytical field synopsis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 46 (2013) 36–42.
- 49) P Courtet, II Gottesman, F Jollant and TD Gould. The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Transl Psychiatry* (2011) 1, e7, doi:10.1038/tp.2011.6
- 50) B.J. Sadock. "Inevitable Suicide: A New Paradigm in Psychiatry" *Journal of Psychiatric Practice*. 2012 Vol. 18, No. 3 Pp: 221-224.
- 51) Murphy et al. Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. *Behavioral and Brain Functions* 2011, 7:22
- 52) N. Antypa, A. Serretti, D. Rujescu. Serotonergic genes and suicide: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*(2013) 23, 1125–1142.