

# Los Genes, el sistema serotoninergico y la conducta suicida

## Genes, the serotonergic system and suicidal behavior



CARLOS ALFONSO TOVILLA-ZARATE <sup>\*.ab</sup>, ALMA DELIA GENIS MENDOZA <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, México

<sup>b</sup> CIGEN, Centro de investigación genómica, Comalcalco, Tabasco, México

<sup>c</sup> Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaria de Salud. México D. F., México

### ABSTRACT

The study of suicidal behavior has gained relevance given that recently about 50% of the population between 14 and 19 years old exhibit suicidal ideation and, in the population in general, there has been a rise of up to 150% in suicidal behavior. The outcomes of these studies of genetic epidemiology show that several genes may be associated with suicidal behavior. In particular, one of the hypotheses propounds that genes of proteins that participate in the serotonergic pathway could be responsible for the development of this behavior. There is neurochemical evidence showing alterations at different levels along this pathway. In this work, a review is made of several of the genes participating in the serotonergic pathway and their possible participation in suicidal behavior.

**Key Words:** Suicide; serotonin; genetics; polymorphism; association studies.

### RESUMEN

La conducta suicida es un problema de salud mental en el mundo. El estudio de la conducta suicida toma interés dado que en los años recientes, cerca del 50% de la población entre 14 y 19 años de edad presentan ideación suicida y en la población general se observa un aumento hasta del 150% en la conducta suicida. Estudios de epidemiología genética muestran que los genes pueden estar asociados a la conducta suicida. Recientemente se ha propuesto que los genes involucrados en la llamada vía serotoninérgica están participando, ya que evidencia neuroquímica demuestran alteraciones a diferentes niveles. Sin embargo, en población latina son pocos los estudios que evalúen el papel de los genes para generar estas condiciones. En este trabajo, se presenta una revisión de los principales genes que participan en la vía serotoninérgica y presenta evidencia de la participación de esos en la conducta suicida.

**Palabras Clave:** Suicidio, Serotonina, Genética, polimorfismos, Estudios de asociación.

Recibido/Received: Noviembre 30 de 2011

Revisado/Revised: Febrero 26 de 2012

Aceptado/Accepted: Mayo 26 de 2012

#### \*Correspondence / Correspondencia:

Carlos Alfonso Tovilla Zarate, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Ranchería Sur, Cuarta Sección, C.P. 86650, Comalcalco, Tabasco. México. E-mail: [alfonso\\_tovillaz@yahoo.com.mx](mailto:alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx)

#### Indexing / indexaciones

International Journal of Psychological Research se encuentra incluida en: Scopus, EBSCO (Academic Search Complete), Dialnet, Imbiomed, Doaj, Scirus, New Jour, Ulrichsweb, Pserinfo, Journal Seek, Google scholar.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de suicidio es polisémico y da nombre a diversas categorías del comportamiento. Etimológicamente, la palabra *suicidio* resulta de la unión de las palabras latinas *sui* (sí mismo) y *caedere* (matar), siendo su significado literal “acción de matarse a sí mismo”. Se define como toda aquella conducta, generalmente consciente, que va encaminada hacia la autodestrucción (por acción u omisión) del propio sujeto, aunque sea difícil comprobar la intencionalidad e independientemente de que la persona sepa o no el móvil de su conducta suicida (Gutiérrez-García, Contreras, y Rosselli, 2006; Tovilla-Zarate et al., 2011; Vega, Blasco, y SC, 2002). En él intervienen tanto los pensamientos suicidas (ideación suicida) como el acto suicida en sí. En el suicida se detectan: a) los actos fatales o suicidio consumado (Brezo, Klempan, & Turecki, 2008; Mann et al., 2005; Mann et al., 2008; Mann, Watermaux, Haas, & Malone, 1999); b) los intentos de suicidio altamente letales aunque fallidos, con intención y planeación del suicidio (Mann, et al., 2008; Mann, et al., 1999); y c) los intentos de baja letalidad, generalmente asociados a una situación psicosocial crítica (Beck, Weissman, Lester, & Trexler, 1976; Courtet, Gottesman, Jollant, & Gould, 2011).

La conducta suicida es un problema psicosocial que se presenta en todos los grupos y sociedades, que incrementa el número de muertes trágicas y con grandes trastornos emocionales para las familias (WHO y Organization, 2000). Se considera un problema difícil de analizar, en donde 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.

### *Epidemiología.*

La epidemiología de la conducta suicida es difícil de medir es decir, en algunos casos no es posible determinar si ciertas muertes causadas por accidentes de automóvil, ahogados, caídas y sobredosis de drogas ilegales, fueron intencionales o no intencionales, pero se ha observado que la tasa de suicidio es similar alrededor del mundo, la organización mundial de la salud estima que representa al menos el 2% de las muertes en el mundo (OMS, 2002). Las personas de 75 años o mayores consuman el suicidio tres veces más que la población joven, sin embargo, en todo el mundo se está dando un aumento de suicidio entre jóvenes de 15 a 25 años de edad (Fleischmann, Bertolote, Belfer, & Beautrais, 2005; Overmier, 2002). En comparación con otros países de diferentes regiones del mundo de 1980 a 1999 en México el suicidio aumento el 90.3% en hombres y de 25.0% en las mujeres. Además, en el periodo de 1990 al 2000 el incremento fue de 150% en la población joven (Bridge, Goldstein, & Brent, 2006), lo cual constituye que la conducta suicida es la segunda causa de muerte entre los jóvenes en México y según estadísticas recientes hasta el

47% de la población entre 14 y 19 años tiene ideas suicidas (Borges et al., 2009; Perez-Amezcuca et al., 2010).

### *Factores de riesgo*

El suicidio se considera un evento multifactorial en el que participan factores sociales biológicos, individuales y ambientales. Se ha caracterizado que la conducta suicida es precedida por algunos factores de riesgo dentro los que destacan la presencia de enfermedades psiquiátricas, como son desordenes de ansiedad, depresión, abuso de sustancias (alcoholismo y drogadicción), trastornos de la personalidad, esquizofrenia y trastorno de pánico (Purselle & Nemeroff, 2003). Otros factores de riesgo para el suicidio incluyen el estado civil, estar desempleado, historia de maltrato, abuso infantil y enfermedades neurológica. Sin embargo, los eventos socioculturales no explican en su totalidad la conducta suicida por lo que se sugiere que factores biológicos, como la vulnerabilidad genética pudieran estar participando en la determinación de la conducta suicida, debido a esto, mediante estudios de epidemiología genética se ha sugerido que existe un factor genético asociado a la conducta suicida (Brezo, et al., 2008).

### *Neurobiología de la conducta suicida.*

Análisis post-mortem en cerebros de víctimas del suicidio reportan que existen anomalías en el sistema de neurotransmisión nora-adrenérgica, dopaminérgica pero en especial en el sistema serotoninérgico. Además, las alteraciones en el sistema serotoninérgico se asocian con desordenes de ansiedad, depresión, agresividad e impulsividad y con la conducta suicida. Estudios post-mortem en pacientes suicidas presentan evidencias de disminución de metabolitos de serotoninérgica en comparación con personas sanas (Arango, Underwood, Gubbi, & Mann, 1995; Malone, Corbitt, Li, & Mann, 1996; Mann et al., 1996). En trabajos previos se ha reportado que los niveles de receptores de serotonina plaquetarios a serotonina están disminuidos en comparación con el grupo control (Juárez-Rojop et al., 2005). Una disminución de serotonina medida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) está asociada con más violencia en el suicidio consumado y mayor número de intentos suicidas (Asberg, Traskman, & Thoren, 1976; Mann & Malone, 1997). 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 (Arango, et al., 1995; Mann, et al., 1996). Con base en estos resultados neurobiológicos, diversos estudios genéticos se han diseñado para conocer la contribución de los genes que participan en el transporte, transmisión, catabolismo y anabolismo de la serotonina en el intento suicida.

### *Epidemiología Genética.*

**Estudios en Familias.** Se le denomina probando al primer integrante de una familia que recibe el

diagnóstico de una enfermedad. El riesgo de presentar conducta suicida en la población general es del 3.5% sin embargo, el riesgo aumenta en familiares del probando (Brent & Mann, 2005). Un reciente meta-análisis de 21 estudios, estimó que los familiares de probandos suicidas tienen tres veces mayor probabilidad de completar un acto suicida comparado con personas sanas (Baldessarini & Hennen, 2004). Kim et al. (2005) observaron que los familiares de los suicidas presentaron hasta 10 veces mayor riesgo de suicidio y atentados suicidas, que en el grupo control. Este riesgo familiar se ha mostrado en diversos trabajos (Brezo et al., 2008; Fu et al., 2002; Kim et al., 2005), destaca un estudio realizado en población sueca, en individuos que fueron hospitalizados por presentar intentos de suicidio entre 1968 y 1980 (Mittendorfer-Rutz, Rasmussen, & Wasserman, 2008), y observaron que el riesgo de suicidio aumenta entre familiares con intentos suicidas este se presenta a edad temprana principalmente en el género masculino.

**Estudios en Gemelos.** A pesar que los estudios en familias demuestran un componente genético en la conducta suicida este podría estar influenciado por el medio ambiente, para poder controlar la influencia del medio ambiente se han utilizado los estudios en gemelos. A la fecha existen pocos reportes de estudios en gemelos. Baldessarini & Hennen, (2004) reportaron que los gemelos monocigotos presentan un riesgo 17 veces mayor a presentar conducta suicida que los gemelos dicigotos. Otros estudios estiman una heredabilidad del 17 al 55% para intentos de suicidio y un 20% para el suicidio consumado (Fu et al., 2002; Roy, Segal, Centerwall, & Robinette, 1991; Statham et al., 1998).

**Estudios de adopción.** Aunado a los estudios de familias y de gemelos, los estudios de adopción también presentan evidencia de que el componente genético está presente en la conducta suicida. La utilidad de estos estudios es que distinguen componentes etiológicos genéticos de los no genéticos como son los factores medioambientales. Utilizando esta metodología, se ha observado, que existe hasta seis veces mayor riesgo de conducta suicida en hijos dados en adopción por padres que presentaron conducta suicida que en hijos dados en adopción de padres biológicos sin conducta suicida (Brent & Mann, 2005).

Por lo tanto, con base a los estudios de familias, de gemelos y de adopción se ha observado que la conducta suicida tiene un componente genético.

### **Genética molecular de la conducta suicida**

Existen estudios de tamizaje del genoma que utilizan el fenotipo de conducta suicida, observándose la presencia del ligamiento en las regiones cromosomales 2p, 5q, 6q25, 8p, 11q y sugieren ligamiento en 1q4, 2q2, 4p16, 8q24, 10q21 y 10q25 (Cheng et al., 2006; Zubenko et al., 2004). Con base en esta evidencia, los estudios con genes que se encuentran en estas regiones son determinantes en

la etiología de la conducta suicida. En este mismo sentido, algunos genes que participan en la transmisión de la serotonina como el gen 5HT1B se encuentran en las regiones de ligamiento (Cheng et al., 2006). Una desventaja de los estudios de ligamiento es que no identifican genes de pequeño efecto que de manera aditiva contribuyen al desarrollo de la conducta suicida. Para la búsqueda de estos se proponen los estudios de asociación con genes cuya evidencia farmacológica y neurobiológica indican la participación de estos genes en el desarrollo de la conducta suicida.

### **Genes candidatos de la conducta suicida**

La mayoría de los estudios realizados a la fecha son del tipo casos-controles. En estos estudios se describe la frecuencia con que un alelo o genotipo específico está presente en los sujetos afectados (grupo de casos) y se compara con un grupo de sujetos no afectados (grupo control). Si la presencia de un alelo es mayor en los casos que en los controles, se dice que existe presencia de asociación y sugiere que el gen en estudio podría estar involucrado en el desarrollo de la enfermedad (Tovilla-Zarate, Camarena, Apiquian, y Nicolini, 2008; Tovilla-Zarate et al., 2009). Dentro de las principales desventajas de este tipo de estudio es la heterogeneidad de la muestra, la estratificación poblacional y la necesidad de reclutar un número de muestra muy grande para poder determinar la asociación.

**El Transportador de Serotonina.** Doce son los genes involucrados en la producción y transmisión de serotonina, el más estudiado es el gen SLC6A4. Se localiza en la región 17q11.1-17q12 (Pandey et al., 2002). La expresión de este gen es regulado por elementos que actúan en la región del promotor. Esta contiene una secuencia donde se localiza una región VNTR de 20-22pb que van de repetidos I al XVI. Uno de los polimorfismos se le denomina 5-HTTLPR este se encuentra en la región promotora y se caracteriza por la inserción (alelos l) /delección (alelo s) de 44pb situada entre los repetidos VI y VIII (Anguelova, Benkelfat & Turecki, 2003; De Luca et al., 2006; Helbecque, Sparks, Hunsaker, & Amouyel, 2006). La literatura describe que el polimorfismo homocigoto al alelo l presenta una mayor actividad transcripcional que los genotipos con uno o dos alelos ss (Anguelova et al., 2003; De Luca et al., 2006; Helbecque et al., 2006). Se ha reportado que células portadoras del homocigoto ll presentan hasta 200% más recaptura de serotonina que las heterocigotas ls o ss. Por lo que se ha establecido la asociación del alelo s de este polimorfismo con desórdenes como la ansiedad, depresión y conducta suicida (Lesch et al., 1996; Mann et al., 2000; Pungercic et al., 2006). Un reciente Meta-análisis que analiza a 44 estudios reporto que portadores del alelo corto de este polimorfismo presentan mayor riesgo de conducta suicida (Serretti et al., 2007).

### Receptores a Serotonina.

El gen 5-HTR2A está localizado en el cromosoma 13q14-q21 y consiste de 3 exones y 2 intrones. Variaciones genéticas en el receptor de serotonina 5-HT2A se asocia con la conducta suicida. La mayoría de los estudios que analizan la posible asociación del polimorfismo C102T y la conducta suicida observan un exceso del genotipo C/C en los pacientes con intentos suicidas (Nishiguchi et al., 2002; Ohtani, Shindo, & Yoshioka, 2004; Serretti et al., 2007). Sin embargo los resultados son inconsistentes (Hung et al., 2011; Murphy et al., 2011; Preuss, Koller, Bahlmann, Soyka, & Bondy, 2000).

Gen 5-HTR1B. Disminución del número de receptores 5-HT1B en la corteza prefrontal en pacientes con conducta suicida proponen al gen de este receptor un gen candidato. El gen 5-HT1B se localiza en el cromosoma 6q13-15. Los polimorfismos más estudiados de este gen son: C129T y G861C (Hong, Pan & Tsai, 2004; Nishiguchi, et al., 2002; Tsai et al., 2004). Se reporta un aumento de la frecuencia del alelo C861 y asociación con la agresividad e impulsividad, sin embargo se reporta disminución de su frecuencia en conducta antisocial. Cuando se estudia en relación a la conducta suicida los resultados son inconsistentes. De la misma manera los resultados son controversiales cuando se estudia el polimorfismo C129T (Courtet et al., 2011; Murphy et al., 2011; Okamura et al., 2005; Serretti et al., 2007).

El gen 5-HTR1A se localiza en el cromosoma 5q11.2-q13. La asociación de este gen con la conducta suicida parte de estudios post-mortem de personas víctimas del suicidio. Al observar mayor número de receptores 5-HT1A en el núcleo del rafe en pacientes que en controles. Uno de los polimorfismos de interés es el cambio de una base en la región del promotor C-1019G, y se reporta asociación con esquizofrenia y desorden de abuso de sustancia, sin embargo, para conducta suicida los resultados son inconsistentes. Otros polimorfismos estudiados son los que conducen a cambios de aminoácidos Pro161Leu y Gly272Asp.

**Catabolismo de la Serotonina.** El paso limitante en la biosíntesis de la serotonina es la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) al convertir el aminoácido triptófano en 5-hidroxitriptófano que posteriormente es descarboxilado a serotonina. Se conocen dos isoformas de TPH: TPH2 se expresa en cerebro pero no a nivel periférico mientras que TPH1 se expresa principalmente a nivel periférico. Los genes de estas proteínas se localizan en el cromosoma 11p15.3p14 y 12q15, respectivamente. El gen de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH1) fue el primer gen estudiado en asociación con la conducta suicida. Los principales polimorfismos estudiados son el A-6526C, A218C y A779C (Lalovic & Turecki, 2002; Lazary et al., 2012; Rujescu, Giegling, Sato, Hartmann, & Moller, 2003). Los reportes sugieren al alelo A-6526 y C218 como de riesgo

para la conducta suicida. A la fecha existen más de 30 reportes analizando estos polimorfismos y en su conjunto aportan evidencia de asociación con la conducta suicida, aunque existen estudios de meta-análisis en los que no observan la asociación con la conducta suicida (Bellivier, Chaste & Malafosse, 2004; Lazary et al., 2012; Tang et al., 2006).

El gen menos estudiado es el gen TPH2. Los polimorfismos donde se observa asociación de este gen con la conducta suicida son G-703T y T-473A (De Luca et al., 2005; Zhou et al., 2005; Zill et al., 2004). A la fecha son pocos los reportes de asociación y existe un solo estudio de meta-análisis que examina el papel de estos polimorfismos con la conducta suicida (Saetre et al., 2010).

**Anabolismo de la Serotonina.** La Monoamina oxidasa A (MAOA) es una enzima que se encuentra localizada en la membrana mitocondrial, la asociación de MAOA con conducta suicida se basa en estudios de asociación entre MAOA y pacientes con conductas violentas. Estos pacientes presentan bajos niveles de la actividad de MAO y esto produce niveles altos de noradrenalina, dopamina y serotonina en el cerebro. Son diversos los estudios de asociación de MAOA con conducta suicida, la mayoría estudia un VNTR en la región del promotor, y se ha observado asociación con suicidios consumados e intentos suicidas con violencia en pacientes con depresión (Hung et al., 2011; Lung, Tzeng, Huang, & Lee, 2011; Zalsman et al., 2011). Otros estudios analizan el polimorfismo Fnu4h1 y reportan asociación con depresión principalmente en mujeres, sin embargo, es necesario el realizar más estudios que nos permitan observar el papel de MAOA en la conducta suicida (De Luca, Tharmalingam, Sicard, & Kennedy, 2005; Gerra et al., 2004; Huang et al., 2004; Hung et al., 2011; Kunugi et al., 1999; Lung et al., 2011).

### CONCLUSIÓN

La evidencia antes presentada nos permite observar que en la conducta suicida existe un componente genético, los genes involucrados en el sistema serotoninérgico pueden estar participando en el desarrollo de la conducta suicida. La mayoría de los estudios realizados a la fecha son del tipo casos-controles, dada la falta de replicación en los mismos es necesario abundar en el estudio de estos genes y su asociación con la conducta suicida. El encontrar factores predisponentes a la conducta suicida, puede traer nuevas alternativas para el manejo del riesgo en los pacientes. De igual manera, surge la necesidad de identificar características anatómicas, neurocognitivas, rasgos de personalidad, y factores genómicos para la identificación concreta de endofenotipos en las familias y en los pacientes que puedan ayudar a prevenir el suicidio consumado. Finalmente, es importante tener en cuenta los constantes cambios y transiciones sociales y económicas para identificar ambientes que resulten favorables para la prevención de la conducta suicida.

## REFERENCIAS

- Anguelova, M., Benkelfat, C., & Turecki, G. (2003). A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Molecular Psychiatry*, 8(7), 646-653.
- Arango, V., Underwood, M. D., Gubbi, A. V., & Mann, J. J. (1995). Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Research*, 688(1-2), 121-133.
- Asberg, M., Traskman, L., & Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Archives of General Psychiatry*, 33(10), 1193-1197.
- Baldessarini, R. J. & Hennen, J. (2004). Genetics of suicide: an overview. *Harvard of Review Psychiatry*, 12(1), 1-13.
- Beck, A. T., Weissman, A., Lester, D., & Trexler, L. (1976). Classification of suicidal behaviors. II. Dimensions of suicidal intent. *Archives of General Psychiatry*, 33(7), 835-837.
- Bellivier, F., Chaste, P., & Malafosse, A. (2004). Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part B Neuropsychiatric Genetics*, 124B(1), 87-91.
- Borges, G., Medina-Mora, M. E., Orozco, R., Ouéda, C., Villatoro, J., y Fleiz, C. (2009). Distribución y determinantes sociodemográficos de la conducta suicida en México. *Salud Mental* (32), 413-425.
- Brent, D. A. & Mann, J. J. (2005). Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics. Part C Seminars of Medical Genetics*, 133C(1), 13-24.
- Brezo, J., Klempan, T., & Turecki, G. (2008). The genetics of suicide: a critical review of molecular studies. *The Psychiatric Clinics of North America*, 31(2), 179-203.
- Bridge, J. A., Goldstein, T. R., & Brent, D. A. (2006). Adolescent suicide and suicidal behavior. *Journal of Child Psychology, and Psychiatry, and allied disciplines*, 47(3-4), 372-394.
- Courtet, P., Gottesman, II, Jollant, F., & Gould, T. D. (2011). The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Translational psychiatry*, 1.
- Cheng, R., Juo, S. H., Loth, J. E., Nee, J., Iossifov, I., Blumenthal, R. ... Baron, M. (2006). Genome-wide linkage scan in a large bipolar disorder sample from the National Institute of Mental Health genetics initiative suggests putative loci for bipolar disorder, psychosis, suicide, and panic disorder. *Molecular Psychiatry*, 11(3), 252-260.
- De Luca, V., Tharmalingam, S., Sicard, T., & Kennedy, J. L. (2005). Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior. *Brain Research*, 383(1-2), 151-154.
- De Luca, V., Voineskos, D., Wong, G. W., Shinkai, T., Rothe, C., Strauss, J. ... Kennedy, J. L. (2005). Promoter polymorphism of second tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) in schizophrenia and suicidality. *Psychiatry Research*, 134(2), 195-198.
- De Luca, V., Zai, G., Tharmalingam, S., de Bartolomeis, A., Wong, G., & Kennedy, J. L. (2006). Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, 16(4), 268-271.
- Fleischmann, A., Bertolote, J. M., Belfer, M., & Beautrais, A. (2005). Completed suicide and psychiatric diagnoses in young people: a critical examination of the evidence. *The American Journal of Orthopsychiatry*, 75(4), 676-683.
- Fu, Q., Heath, A. C., Bucholz, K. K., Nelson, E. C., Glowinski, A. L., Goldberg, J. ... Eisen, S. A. (2002). A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychological Medicine*, 32(1), 11-24.
- Gerra, G., Garofano, L., Bosari, S., Pellegrini, C., Zaimovic, A., Moi, G. ... Donnini, C. (2004). Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: behavioural and personality correlates. *Journal of Neural Transmission*, 111(5), 611-621.
- Gutiérrez-García, A. G., Contreras, C. M., y Rosselli, C. O.-R. (2006). El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*, 29(5).
- Helbecque, N., Sparks, D. L., Hunsaker, J. C. 3rd, y Amouyel, P. (2006). The serotonin transporter promoter polymorphism and suicide. *Neurosci Lett*, 400(1-2), 13-15.
- Hong, C. J., Pan, G. M., & Tsai, S. J. (2004). Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior, and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism. *Neuropsychobiology*, 49(1), 1-4.
- Huang, Y. Y., Cate, S. P., Battistuzzi, C., Oquendo, M. A., Brent, D., & Mann, J. J. (2004). An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1498-1505.
- Hung, C. F., Lung, F. W., Chen, C. H., O'Nions, E., Hung, T. H., Chong, M. Y. ... Lin, P. Y. (2011). Association between suicide attempt and a tri-allelic functional polymorphism in serotonin transporter gene promoter in Chinese patients with schizophrenia. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuroscience letters*, 504(3), 242-246.
- Hung, C. F., Lung, F. W., Hung, T. H., Chong, M. Y., Wu, C. K., Wen, J. K., & Lin, P. Y. (2011). Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: An association study and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 136(3), 643-9.

- Juárez-Rojop, I., Blé-Castillo, J., Villar-Soto, M., Jiménez-Santos, M., Ramón-Frías, T., Juárez-Oropeza, M. ... Díaz-Zagoya, J. C. (2005). Depresión y riesgo de suicidio: posibles indicadores bioquímicos en pacientes psiquiátricos con intento de suicidio en el sureste de México. *Universidad y Ciencia*, 21(41), 1-9.
- Kim, C. D., Seguin, M., Therrien, N., Riopel, G., Chawky, N., Lesage, A. D., & Turecki, G. (2005). Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 1017-1019.
- Kunugi, H., Ishida, S., Kato, T., Sakai, T., Tatsumi, M., Hirose, T., & Nanko, S. (1999). No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 774-776.
- Lalovic, A. & Turecki, G. (2002). Meta-analysis of the association between tryptophan hydroxylase and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics*, 114(5), 533-540.
- Lazary, J., Viczena, V., Dome, P., Chase, D., Juhasz, G., & Bagdy, G. (2012). Hopelessness, a potential endophenotype for suicidal behavior, is influenced by TPH2 gene variants. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(1), 155-160.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S.,...Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274(5292), 1527-1531.
- Lung, F. W., Tzeng, D. S., Huang, M. F., & Lee, M. B. (2011). Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *BMC medical genetics*, 12, 74.
- Malone, K. M., Corbitt, E. M., Li, S., & Mann, J. J. (1996). Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. *The British Journal of Psychiatry*, 168(3), 324-329.
- Mann, J. J., Apter, A., Bertolote, J., Beautrais, A., Currier, D., Haas, A., ...Hendin, H. (2005). Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*, 294(16), 2064-2074.
- Mann, J. J., Ellis, S. P., Watermaux, C. M., Liu, X., Oquendo, M. A., Malone, K. M.,...Currier, D. (2008). Classification trees distinguish suicide attempters in major psychiatric disorders: a model of clinical decision making. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 23-31.
- Mann, J. J., Henteloff, R. A., Lagattuta, T. F., Perper, J. A., Li, S., & Arango, V. (1996). Lower 3H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high affinity, non-transporter sites. *Journal of Neural Transmission*, 103(11), 1337-1350.
- Mann, J. J., Huang, Y. Y., Underwood, M. D., Kassir, S. A., Oppenheim, S., Kelly, T. M., ...Arango, V. (2000). A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Archives of General Psychiatry*, 57(8), 729-738.
- Mann, J. J. & Malone, K. M. (1997). Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biology Psychiatry*, 41(2), 162-171.
- Mann, J. J., Watermaux, C., Haas, G. L., & Malone, K. M. (1999). Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry*, 156(2), 181-189.
- Mittendorfer-Rutz, E., Rasmussen, F., & Wasserman, D. (2008). Familial clustering of suicidal behaviour and psychopathology in young suicide attempters. A register-based nested case control study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43(1), 28-36.
- Murphy, T. M., Ryan, M., Foster, T., Kelly, C., McClelland, R., O'Grady, J., ...Malone, K. M. (2011). Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Behavioral and brain function*, 7, 22.
- Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H., Nishimura, A., Nushida, H., Ueno, Y., ...Maeda, K. (2002). Lack of an association between 5-HT1A receptor gene structural polymorphisms and suicide victims. *American Journal of Medical Genetics*, 114(4), 423-425.
- Ohtani, M., Shindo, S., & Yoshioka, N. (2004). Polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and serotonin 1A receptor gene in suicide victims among Japanese. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 202(2), 123-133.
- Okamura, K., Shirakawa, O., Nishiguchi, N., Ono, H., Nushida, H., Ueno, Y., ...Maeda, K. (2005). Lack of an association between 5-HT receptor gene polymorphisms and suicide victims. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 59(3), 345-349.
- Organización Mundial de la Salud. (2002). *Informe Mundial sobre la violencia y la salud*. Organización Mundial de la Salud.
- Overmier, J. B. (2002). On learned helplessness. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37(1), 4-8.
- Pandey, G. N., Dwivedi, Y., Rizavi, H. S., Ren, X., Pandey, S. C., Pesold, C., ...Tamminga, C. A. (2002). Higher expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *American Journal of Psychiatry*, 159(3), 419-429.
- Perez-Amezcuca, B., Rivera-Rivera, L., Atienzo, E. E., Castro, F., Leyva-Lopez, A., & Chavez-Ayala, R. (2010). Prevalence and factors associated with

- suicidal behavior among Mexican students. *Salud Publica de Mexico*, 52(4), 324-333.
- Preuss, U. W., Koller, G., Bahlmann, M., Soyka, M., & Bondy, B. (2000). No association between suicidal behavior and 5-HT2A-T102C polymorphism in alcohol dependents. *American Journal of Medical Genetics*, 96(6), 877-878.
- Pungercic, G., Videtic, A., Pestotnik, A., Pajnic, I. Z., Zupanc, T., Balazic, J., ...Komel, R. (2006). Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims. *Psychiatric Genetics*, 16(5), 187-191.
- Purselle, D. C. & Nemeroff, C. B. (2003). Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide. *Neuropsychopharmacology*, 28(4), 613-619.
- Roy, A., Segal, N. L., Centerwall, B. S., & Robinette, C. D. (1991). Suicide in twins. *Archives of General Psychiatry*, 48(1), 29-32.
- Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., Hartmann, A. M., & Moller, H. J. (2003). Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 54(4), 465-473.
- Saetre, P., Lundmark, P., Wang, A., Hansen, T., Rasmussen, H. B., Djurovic, S., ...Jonsson, E. G.(2010). The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: a multi-centre case-control study and meta-analysis. [Meta-Analysis Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(2), 387-396.
- Serretti, A., Mandelli, L., Giegling, I., Schneider, B., Hartmann, A. M., Schnabel, A., ...Rujescu, D. (2007). HTR2C and HTR1A gene variants in German and Italian suicide attempters and completers. *American Journal of Medical Genetics: Part B Neuropsychiatr Genet*, 144B(3), 291-299.
- Statham, D. J., Heath, A. C., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Bierut, L., Dinwiddie, S. H., ...Martin, N. G. (1998). Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychological Medicine*, 28(4), 839-855.
- Tang, W., Shi, Y., Feng, G., Yan, L., Xing, Y., Zhu, S., ...He, L. (2006). Family-based association studies of the TCPI gene and schizophrenia in the Chinese Han population. *Journal of Neural Transmission*, 113(10), 1537-1543.
- Tovilla-Zarate, C., Camarena, B., Apiquian, R., & Nicolini, H. (2008). Association study and meta-analysis of the apolipoprotein gene and schizophrenia. *Gaceta Medica de Mexico*, 144(2), 79-83.
- Tovilla-Zarate, C., Juarez-Rojop, I., Ramon-Frias, T., Villar-Soto, M., Pool-Garcia, S., Medellin, B. C., ... Humberto, N. (2011). No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *BMC psychiatry*, 11, 151.
- Tovilla-Zarate, C., Medellin, B. C., Fresan, A., Apiquian, R., Dassori, A., Rolando, M., ...Nicolini, H. (2009). APOE-epsilon3 and APOE-219G haplotypes increase the risk for schizophrenia in sibling pairs. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 21(4), 440-444.
- Tsai, S. J., Hong, C. J., Yu, Y. W., Chen, T. J., Wang, Y. C., & Lin, W. K. (2004). Association study of serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism and suicidal behaviors and response to fluoxetine in major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 50(3), 235-238.
- Vega, P., Blasco, F., & SC, D. (2002). El suicidio. *Salud Global* (2), 2-16.
- WHO & Organization, W. H. (2000). World Health Report 2000. Health Systems; Improving performance. *World Health Organization; Geneva*.
- Zalsman, G., Patya, M., Frisch, A., Ofek, H., Schapir, L., Blum, I., ...Tyano, S. (2011). Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(1), 33-41.
- Zhou, Z., Roy, A., Lipsky, R., Kuchipudi, K., Zhu, G., Taubman, J., ...Goldman, D. (2005). Haplotype-based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations. *Archives of General Psychiatry*, 62(10), 1109-1118.
- Zill, P., Buttner, A., Eisenmenger, W., Moller, H. J., Bondy, B., & Ackenheil, M. (2004). Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biological Psychiatry*, 56(8), 581-586.
- Zubenko, G. S., Maher, B. S., Hughes, H. B., 3rd, Zubenko, W. N., Scott Stiffler, J., & Marazita, M. L. (2004). Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression. *American Journal of Medical Genetics: Part B Neuropsychiatric Genetics*, 129B(1), 47-54.