

Importancia de la Genética en la Depresión y el Suicidio

Importance of Genetics in Depression and Suicide

Emiliano Tesoro-Cruz¹ *, Sandra A. Rojas-Osornio¹, Rene Marquez-Franco^{2,3}.

Estimado editor:

Sin duda la depresión es una enfermedad mundial que, según cifras de la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, afecta a más de 350 millones de personas, incluyendo todas las edades y condiciones sociales¹. La depresión se ha convertido en la principal causa de discapacidad en términos de años de trabajo totales perdidos¹.

Se estima que para el 2030, la depresión será la segunda causa de morbilidad en los países de ingresos medios y la tercera en los países de bajos ingresos².

Aproximadamente 5% de hombres y 9% de mujeres padecen episodios depresivos cada año^{1,3}. Actualmente, se reporta que esta enfermedad comienza a una edad temprana⁴; además, que en su forma más grave puede conducir al suicidio, que es la segunda causa de muerte en el grupo etario entre 15 y 29 años¹.

Para dar una definición simplificada, la depresión es una enfermedad mental representada por un estado de ánimo bajo, acompañado de baja autoestima y una pérdida de interés o placer (anhedonia) en actividades que normalmente se considerarían entretenidas y que pueden deberse a múltiples factores ambientales, bioquímicos y genéticos que condicionan un entorno biopsicosocial estresante en el individuo que puede manifestarse mediante sentimientos de angustia, miedo, tristeza, irritabilidad o violencia.

Las causas de la depresión son múltiples y derivan de interacciones complejas entre: *factores sociales adversos* (discriminación, desigualdad laboral, desempleo, luto, catástrofes); *factores psicológicos* (problemas familiares, *bullying*, abusos en la infancia⁵); *factores biológicos* (alteraciones en neurotransmisores y hormonas por diferencias sexuales que involucran a la alopregnanolona, hormonas tiroideas y suprarrenales, así como hormonas del ciclo menstrual, embarazo, postparto y menopausia^{6,7}); y *factores genéticos* que incluyen polimorfismos los cuales pueden incluso ser heredados y su expresión podría estar modulada por factores ambientales⁸.

Entre los familiares de primer grado de un paciente con depresión mayor (padres y hermanos, 50% de genes compartidos) existe un aumento importante de la prevalencia de trastornos depresivos (15%) respecto a la observada entre la población general (5,4%)^{8,9}. De acuerdo a las investigaciones en genes relacionados con la vía de la serotonina, los candidatos en relación con la predisposición para la enfermedad son el gen que codifica para el transportador de serotonina (SLC6A4), el receptor 2A (gen HTR2A), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), variaciones asociadas con el polimorfismo Val66Met del gen BDNF, y el gen que codifica para la enzima Triptófano Hidroxilasa, del cual existen dos variaciones: la tipo 1 (TPH1) y la tipo 2 (TPH2). La isoforma de la enzima TPH2 ha generado creciente interés ya que diversos estudios, incluyendo uno en México, reportaron a la variante genética del gen TPH-2 (rs7305115) con asociación e implicación para la conducta suicida⁹. Los polimorfismos genéticos que

1. Unidad de Investigación Biomédica en Infectología e Inmunología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
2. Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.
3. Centro de Ciencias de la Complejidad (C3), Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

* Autor de Correspondencia: emiliano_tesoro@hotmail.com

afectan la expresión del gen TPH2 podrían dar lugar a la alteración de los procesos fisiológicos relacionados con la serotonina (5 hidroxitriptamina, 5-HT) y predisponer a enfermedades relacionadas con la depresión como el trastorno bipolar, tendencia suicida, esquizofrenia paranoide y desorden obsesivo compulsivo¹⁰ esto probablemente por su localización en el gen implicado en estudios moleculares de enfermedades psiquiátricas.

La Tirosina Hidroxilasa (TH) es una enzima clave en la síntesis de dopamina; algunos estudios han mostrado que la inhibición de esta enzima también puede causar síntomas depresivos en sujetos sanos¹¹. Se calcula que entre un 10-15% de la población padecerá algún episodio clínico de depresión a lo largo de la vida⁷, el foco de alerta radica en quiénes de esta población evolucionarán con síntomas graves incluso hasta llegar al suicidio y qué factores están involucrados para que este grupo particular de individuos haya tomado esta delicada decisión. Factores ambientales y genéticos contribuyen igualmente a la tendencia suicida¹⁰. El *bullying*, *intimidación/victimización*, *crianza reactiva hostil* y *adversidad socioeconómica*¹² son factores ambientales de suicidio pasivo (pensamientos de muerte) o activo (intentos de suicidio) cuando comparten conductas agresivas¹³, ya que esta actitud indica que podría existir una vulnerabilidad genética¹². En un estudio sobre abuso infantil determinaron si los genotipos de TPH1 o los haplotipos moderan la relación entre el historial de abuso y el Trastorno límite Borderline (TPB), encontrando que la variación en TPH1 puede aumentar el riesgo de desarrollar TPB como resultado del abuso infantil. De tal forma que los elementos de la patología de TPB pueden deberse en parte a una disfunción serotoninérgica genéticamente influenciada, que a su vez puede conducir a una respuesta diferencial a los factores de estrés ambientales⁶. Los individuos genéticamente vulnerables poseen más sensibilidad a factores ambientales adversos y quizás mecanismos biológicos subyacentes⁹ que aquellos que no lo son, por lo que corren mayor riesgo de presentar la enfermedad cuando se exponen a la misma dosis de un determinado factor de riesgo ambiental⁷.

Los genes involucrados en la regulación de los sistemas serotoninérgico (ácido 5-hidroxi-indol-acético, monoaminoxidasa) y dopaminérgico (tirosina hidroxilasa, receptor de dopamina D2) así como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (por ejemplo el gen de la hormona liberadora de corticotropina) se han asociado tanto con la tendencia suicida como con la agresión impulsiva¹⁴.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

De acuerdo a diversos estudios experimentales, la asociación entre alteraciones de los genes y adversidad en el medio ambiente generan conductas depresivas, agresión impulsiva y tendencias suicidas, por lo que es fundamental el estudio de estas dos vertientes para mejorar la prevención del suicidio.

Aunque hay tratamientos eficaces para la depresión, más de la mitad de los afectados en todo el mundo no reciben esos tratamientos por falta de un diagnóstico certero.

Muchas personas con depresión pueden no tener motivo para estar tristes: tienen un trabajo, una casa, amigos, pareja e hijos, manifestando síntomas sin explicación médica aparente. Los obstáculos para una atención eficaz de la depresión en estos casos pueden deberse a la falta de recursos y de personal de salud capacitado y/o a la evaluación clínica errónea es decir, no son correctamente diagnosticados. En algunos casos, es difícil identificar quién padece la enfermedad porque ocultan su estado de ánimo real tras falsas muestras de bienestar ("depresión sonriente").

Actualmente el estándar de oro para diagnosticar trastorno depresivo mayor (TDM) es cumplir con criterios que se describen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5, publicado por la *American Psychiatric Association*¹⁵.

Hasta el momento, no existen marcadores biológicos, bioquímicos o de morfología cerebral que permitan un diagnóstico inequívoco de la depresión. Sin embargo, el esfuerzo de muchos grupos de investigación en el mundo, trabajan en el área indagando y proponiendo nuevas metodologías basadas en evidencias biológicas que representan nuevos caminos hacia un mejor conocimiento de la etiología de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Aprovecho para agradecer a la Dra. Floribel Ferman Cano la oportunidad de escribir esta información por demas importante para nuestra sociedad.

REFERENCIAS

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. 2013; 10(11): e1001547. DOI: [10.1371/journal.pmed.1001547](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547)
2. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10): 2331-71. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2012.12.007](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007)
3. Kessler D, Sharp D, Lewis G. Screening for depression in primary care. *Br J Gen Pract.* 2005; 55(518): 659-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1464083>
4. Aguilar-Velazquez DG, Gonzalez-Castro TB, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop IE, Lopez-Narvaez ML, Fresan A, et al. Gender differences of suicides in children and adolescents:

- Analysis of 167 suicides in a Mexican population from 2003 to 2013. *Psychiatry Res.* 2017; 258: 83-7. DOI: [10.1016/j.psychres.2017.09.083](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.083)
5. Wilson ST, Stanley B, Brent DA, Oquendo MA, Huang YY, Haghighi F, et al. Interaction between tryptophan hydroxylase I (TPH1) polymorphisms and childhood abuse is associated with increased risk for borderline personality disorder in adulthood. *Psychiatr Genet.* 2012; 22(1): 15-24. DOI: [10.1097/YPG.0b013e32834c0c4c](https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32834c0c4c)
 6. Perry LM, Goldstein-Piekarski AN, Williams LM. Sex differences modulating serotonergic polymorphisms implicated in the mechanistic pathways of risk for depression and related disorders. *J Neurosci Res.* 2017; 95(1-2): 737-62. DOI: [10.1002/jnr.23877](https://doi.org/10.1002/jnr.23877)
 7. Osborne LM, Gispén F, Sanyal A, Yenokyan G, Meilman S, Payne JL. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 79: 116-21. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.012)
 8. Bengtson MB, Aamodt G, Vatn MH, Harris JRJBG. Co-occurrence of IBS and symptoms of anxiety or depression, among Norwegian twins, is influenced by both heredity and intrauterine growth. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15(1): 9. DOI: [10.1186/s12876-015-0237-y](https://doi.org/10.1186/s12876-015-0237-y)
 9. Lopez-Narvaez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Juárez-Rojop I, Pool-García S, Genis A, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry.* 2015; 61: 72-7. DOI: [10.1016/j.comppsy.2015.05.002](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.05.002)
 10. Serretti A, Chiesa A, Porcelli S, Han C, Patkar AA, Lee SJ, et al. Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011; 189(1):26-32. DOI: [10.1016/j.psychres.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.02.001)
 11. Opmeer EM, Kortekaas R, Aleman A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol.* 2010; 92(2): 112-33. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.003)
 12. Orri M, Geoffroy MC, Turecki G, Feng B, Brendgen M, Vitaro F, et al. Contribution of genes and environment to the longitudinal association between childhood impulsive-aggression and suicidality in adolescence. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019. DOI: [10.1111/jcpp.13163](https://doi.org/10.1111/jcpp.13163)
 13. Orri M, Gunnell D, Richard-Devantoy S, Bolanis D, Boruff J, Turecki G, et al. In-utero and perinatal influences on suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6(6): 477-92. DOI: [10.1016/S2215-0366\(19\)30077-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30077-X)
 14. Orri M, Galera C, Turecki G, Boivin M, Tremblay RE, Geoffroy MC, et al. Pathways of Association Between Childhood Irritability and Adolescent Suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2019; 58(1): 99-107.e3. DOI: [10.1016/j.jaac.2018.06.034](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.034)
 15. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75(4): 336-46. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2017.4602](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602)

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de alguna persona física o moral.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.