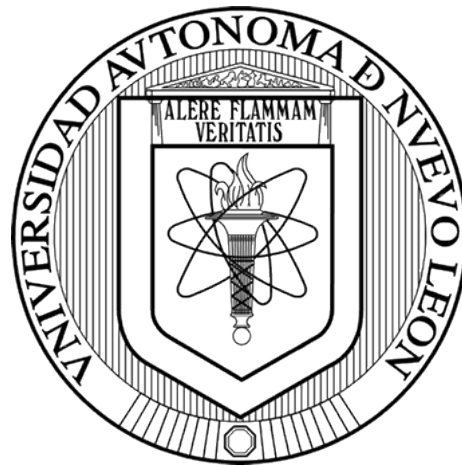


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN BIOLOGÍA
MOLECULAR E INGENIERÍA GENÉTICA



Evaluación de biomarcadores genómicos asociados a suicidio
en pacientes con síndrome depresivo mayor

Por:

L.B.G. Jesús Antonio Rea Carrillo

Como requisito parcial para obtener el grado de
Maestría en Ciencias con orientación en
Biología Molecular e Ingeniería Genética

Noviembre 2022

Evaluación de biomarcadores genómicos asociados a suicidio en pacientes con síndrome depresivo mayor

Aprobación de la Tesis:



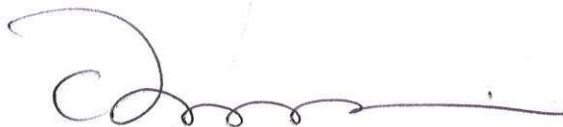
Dr. en C. Antonio Ali Pérez Maya
Director de Tesis



Dr. en C. Iván Alberto Marino Martínez
Codirector de Tesis



Dr. en C. Alberto Camacho Morales.
Miembro de la Comisión



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi madre, por ser la luz de mi vida y lo más valioso.

A mi padre, por ser un ejemplo de trabajo y esfuerzo.

A mi hermana, de quien más me siento orgulloso, un ejemplo de amor y trabajo.

A Isabella, porque en ella no veo a una sobrina, veo a mi hermana menor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, gracias a ellos estoy aquí. Me han dado el amor y las herramientas necesarias para llegar tan lejos. Sin ustedes no estaría aquí, sus enseñanzas, su ejemplo y su apoyo me ha convertido en el hombre que soy ahora. Los amo.

A mi hermana, a mi cuñado y en especial a mi sobrina. Junto a mis padres, son las personas que más amo y en que más confío. De ustedes también aprendo un montón de cosas, les tengo un amor inmenso.

Al Dr. en C. Antonio Alí Pérez Maya, al Dr. en C. Iván Alberto Marino Martínez, al Dr. en C. Alberto Camacho Morales. Gracias por todo el conocimiento que me compartieron y por estar al pendiente de mí. Sobre todo, al Dr. Alí que me ha brindado su confianza y apoyo por tanto tiempo. Son grandes asesores.

A mi tía Yolanda, a mi tía María, a mi tío Refugio y a mi tía Nidia. Me han acompañado a lo largo de toda mi travesía académica y son un gran apoyo en mi vida, los quiero.

A las mejores amistades que puedo pedir. Rufino y Alexis, los considero mis hermanos de toda la vida. A Carolina, Toño y Samuel, desde la facultad hemos crecido juntos, me enorgullece verlos triunfar. A Daira, te conocí en la maestría, pero en poco tiempo has cambiado mi vida. Sé que todos de alguna u otra forma, cerca o lejos, siempre están ahí. Los quiero un montón y siempre pueden contar conmigo.

A mis compañeros de Laboratorio, María Fernanda, Juan Ángel y Jocelyn. Al Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera y al Dr. Ricardo Martín Cerda Flores. Sin su apoyo esta tesis habría sido imposible. Muchas gracias.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE TABLAS.....	II
NOMENCLATURAS Y SIMBOLOS.....	IV
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Epidemiología del suicidio.....	1
1.2. Ideación y conducta suicida	1
1.3. Factores protectores	2
1.4. Factores de riesgo	2
1.4.1. Historia familiar de suicidio	2
1.4.2. Conducta suicida previa	3
1.4.3. Factores psicológicos	3
1.4.4. Factores psiquiátricos.....	3
1.4.5. Factores genéticos y biológicos.....	4
1.5. Evaluación del riesgo suicida	5
CAPITULO II: ANTECEDENTES	6
2.1. La búsqueda de biomarcadores asociados al suicidio	6
2.1.1. Biomarcadores genéticos	6
2.1.2. Biomarcadores de expresión	7
2.1.3. Biomarcadores epigenéticos	8
2.2. La sangre como fuente para la búsqueda de biomarcadores de la conducta suicida	8
2.3. El futuro de los biomarcadores	9
CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN	11
CAPÍTULO IV: HIPÓTESIS.....	12
CAPÍTULO V: OBJETIVOS.....	13
5.1. Objetivo general.....	13
5.2. Objetivos específicos	13

CAPÍTULO VI: ESTRATEGIA GENERAL	14
CAPÍTULO VII: MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
7.1. Materiales	16
7.1.1. Material biológico.....	16
7.1.2. Material de laboratorio.....	17
7.1.3. Equipos.....	18
7.1.4. Reactivos.....	18
7.2. Métodos.....	19
7.2.1. Análisis de los genes para su priorización.....	19
7.2.2. Selección de genes y variantes con posible asociación al suicidio	20
7.2.3. Extracción de ácidos nucleicos.....	20
7.2.4. Análisis de polimorfismos	23
7.2.5. Análisis estadístico de los resultados	23
7.2.6. Predicción de miARNs.....	23
CAPÍTULO VIII: RESULTADOS.....	28
8.1. Análisis de los genes para su priorización	28
8.2. Selección de las variantes genéticas estudiadas.....	29
8.3. Asociación de variantes con la conducta suicida	41
8.3.1. Características de la población estudiada	41
8.3.2. Evaluación de la asociación de las variantes con el síndrome depresivo mayor.....	41
8.3.3. Evaluación de la asociación de las variantes con la ideación suicida	42
8.3.4. Evaluación de la asociación de las variantes con el trastorno bipolar	43
8.3.5. Evaluación de la asociación de las variantes con el trastorno depresivo mayor.....	43
8.4. Colección generada de muestras de ADN, ARNt y ADNc	80
CAPÍTULO IX: DISCUSIÓN	84
CAPÍTULO X: CONCLUSIONES	88

CAPÍTULO XI: PERSPECTIVAS.....	89
CAPÍTULO XII: REFERENCIAS.....	90
CAPÍTULO XIII: ANEXOS	97
Anexo 1. Carta de Aceptación	97
Anexo 2. Carta de consentimiento informado	98
Anexo 3. Hoja de recolección de datos.....	104
Anexo 4. Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS).....	108
Anexo 5. Inventario de Depresión de Beck (IDB).....	111
Anexo 6. Escala de Información Funcional Convergente para el Suicidio (CFI-S)	114
Anexo 7. Definición de los procesos biológicos considerados para la priorización de los genes asociados a la conducta suicida.....	116
Anexo 8. Protocolo de extracción con el QIAmp DNA Blood Mini kit (QIAGEN)	119
Anexo 9. Protocolo de extracción de ADN con TSNT	120
Anexo 10. Protocolo de extracción de ARN con el AllPrep DNA/mRNA/miRNA Universal kit (QIAGEN).....	121
Anexo 11. Primers para identificación del gen GAPDH	123
Anexo 12. Literatura examinada en la priorización de los genes por su previa exploración como biomarcadores para la conducta suicida	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la estrategia general	15
Figura 2. Interacción entre las proteínas codificadas por los 20 genes priorizados por su sitio de expresión	37
Figura 3. Evaluación de la calidad de las muestras de ADNc	83

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de factores de riesgo suicida en modificables y no modificables.	2
Tabla 2. Condiciones de reacción para la amplificación por PCR del gen β -globina.	23
Tabla 3. Programa de temperaturas usado en la PCR de β -globina.....	24
Tabla 4. Condiciones de reacción para la retrotranscripción de ADNc total.	24
Tabla 5. Programa de temperaturas usado en la retrotranscripción de ADNc total.	24
Tabla 6. Condiciones de reacción para la amplificación por PCR de GAPDH.	25
Tabla 7. Programa de temperaturas usado en la PCR de GAPDH.....	25
Tabla 8. Condiciones de reacción para la genotipificación por qPCR con sondas TaqMan.	25
Tabla 9. Programa de temperaturas utilizado en la genotipificación por qPCR con sondas TaqMan.....	26
Tabla 10. Polimorfismos seleccionados y sondas TaqMan utilizadas para su genotipificación por qPCR.	26
Tabla 11. Antecedentes de la búsqueda de biomarcadores de la conducta suicida en los genes estudiados.....	31
Tabla 12. Niveles de expresión de ARNm reportados para los genes estudiados en las bases de datos Illumina bodyMap2 transcriptome y GTEX.	35
Tabla 13. Procesos biológicos con posible influencia en la regulación de las emociones en los que participa cada gen con posible asociación al suicidio.....	38
Tabla 14. Variantes seleccionadas para el estudio de asociación con la conducta suicida.	39
Tabla 15. Características de las muestras de participantes con síndrome depresivo mayor usadas para el estudio de asociación.....	41

Tabla 16. Muestras de controles utilizadas para el estudio de asociación.....	41
Tabla 17. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	44
Tabla 18. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.	47
Tabla 19. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	50
Tabla 20. Análisis de asociación entre la ideación suicida y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	53
Tabla 21. Análisis de asociación entre la ideación suicida en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.	56
Tabla 22. Análisis de asociación entre la ideación suicida en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.	59
Tabla 23. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	62
Tabla 24. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	65
Tabla 25. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.	68
Tabla 26. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	71
Tabla 27. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	74
Tabla 28. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.....	77
Tabla 29. Banco de muestras de ARNt y ADNc de participantes con depresión. .	80
Tabla 30. Banco de muestras de ARNt y ADNc de controles.	82

NOMENCLATURAS Y SIMBOLOS

3' UTR:	3' untranslated region (región 3' no traducida).
5' UTR:	5' untranslated region (región 5' no traducida).
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
ADNc:	ADN complementario.
ADNg:	ADN genómico.
ARHGAP26:	Rho GTPase Activating Protein 26 (Proteína activadora de Rho GTPasa 26).
ARN:	Ácido ribonucleico.
ARNasa:	Nucleasa de ARN.
ARNm:	ARN mensajero.
ATP:	Adenosín trifosfato.
BCL2:	B-Cell /Lymphoma 2 Apoptosis regulator (regulador de la apoptosis de células B-linfoma 2).
BDNF:	Brain-Derived Neurotrophic Factor (factor neurotrófico derivado del cerebro).
CFI-S:	Convergent Functional Information for Suicide (Información Funcional Convergente para el suicidio).
CI:	Confidence Interval (intervalo de confianza).
CIDICS:	Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud.
CONACYT:	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
C-SSRS:	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Escala de Gravedad de Suicidio de Columbia).
DEPC:	Dietil pirocarbonato.
dNTP:	deoxinucleósido trifosfato.
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético.
FDA:	U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos Americanos).
FKBP5:	FK506 binding protein 5 (Proteína 5 de unión a FK506).
GABA:	Gamma-aminobutyric acid (ácido gamma aminobutírico).
GAPDH:	Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa).
GSK3β:	Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (glucógeno sintasa/cinasa-3 beta).
GTEX	Genotype-Tissue Expression Project.
HCL:	Ácido clorhídrico.
HPA:	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis (eje hipotalámico-pituitario-adrenal).
HWE:	Hardy-Weinberg equilibrium.
IDB:	Beck Depression Inventory (Escala de Desesperanza de Beck).
IS:	Ideación suicida.
K:	Potasio.
Kb:	Kilo bases.
IncARN:	ARN largo no codificante.
LPAR1:	Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (Receptor de ácido lisofosfatídico 1).
M:	Molar.
MAF	Frecuencia del alelo menor.
MBP:	Myelin basic protein (Proteína básica de mielina).
miARN:	Micro-ARN.
min:	Minuto.

ml:	Mililitros.
mm:	Milímetros.
mM:	Milimolar.
NaCL:	Cloruro de sodio.
ncARN:	ARN no codificante.
NCBI:	National Center for Biotechnology Information.
ng:	Nanogramo.
ng/μl:	Nanogramo sobre microlitro.
nt:	Nucleótidos.
OR:	Odds ratio (razón de momios).
PCR:	Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa).
PFC:	Prefrontal córtex (corteza prefrontal).
PI3K:	Phosphatidylinositol 3-kinase (fosfatidilinositol-3-quinasa).
PIP₃:	Phosphatidylinositol 3 4 5-trisphosphate (fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfato).
PMI:	Post-mortem Interval (intervalo <i>postmortem</i>).
PTEN:	Phosphatase And Tensin Homolog (homólogo de fosfatasa y tensina).
qPCR:	Quiantitative Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, también conocida como reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real).
RCF:	Relative Centrifugal Force (fuerza centrífuga relativa).
RPKM:	Reads per-kilo base of transcript per million mapped reads (secuencias por kilobase de transcrito por millón de secuencias mapeadas).
rpm:	Revoluciones por minuto.
SDM:	Síndrome depresivo mayor.
SDS:	Dodecilsulfato sódico.
seg:	Segundo.
SKA2:	Spindle And Kinetochore Associated Complex Subunit 2 (subunidad 2 del complejo asociado a huso y cinetocoro).
SLC4A4:	Solute Carrier Family 4 Member 4 (Portador de soluto Familia 4 Miembro 4).
SNC:	Sistema nervioso central.
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism (polimorfismos de un solo nucleótido).
TAE:	Tris, acetato y EDTA.
TB:	Trastorno Bipolar.
TDM:	Trastorno Depresivo Mayor.
TE:	Tris-EDTA.
TPM	Transcritos por millón.
TSNT:	Tritón-SDS-NaCl-Tris HCl.
U/μl:	Unidades sobre microlitro.
UANL:	Universidad Autónoma de Nuevo León.
μl:	Microlitro.
μM:	Micromolar.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del suicidio

El suicidio ocurre cuando las personas se hacen daño a sí mismas con el propósito de terminar con su vida y como resultado fallecen ¹. Esto incluye todas las muertes que son consecuencia directa o indirecta de comportamientos ejecutados por la propia víctima, quien la mayoría de las veces es consciente de la meta que desea lograr ².

A nivel mundial, cerca de 703,000 personas se quitan la vida cada año. Esto implica que hay más muertes por suicidio que por malaria, VIH/SIDA y cáncer de mama ³. Con una tasa mundial de 9 muertes por cada 100,000 habitantes, en el año 2019 el suicidio fue la cuarta causa principal de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo, superada solo por las defunciones en accidentes de tránsito, por tuberculosis y por violencia interpersonal ³.

En nuestro país la mortalidad por suicidios ha incrementado de manera sostenida desde hace más de 40 años pasando de una tasa de 1.13 suicidios en 1970 a 5.4 suicidios por cada 100 mil habitantes en 2018. Esta tendencia sigue en aumento. En 2021 sucedieron 8 351 fallecimientos por lesiones autoinfligidas en el país, lo que representa una tasa de suicidio de 6.5 por cada 100 mil habitantes ⁴⁻⁶.

1.2. Ideación y conducta suicida

Para la Organización Mundial de la Salud el comportamiento suicida es toda acción con la que el individuo se causa daño a sí mismo, independientemente del grado de letalidad del acto y de que se conozcan o no los motivos subyacentes. El comportamiento suicida comienza con la consideración del suicidio (ideación suicida) y entre las conductas asociadas al suicidio se encuentran ⁷⁻¹¹:

- Planeación suicida: formulación de un método específico a través del cual la persona tiene la intención de morir.
- Comunicación suicida: acto que puede ser verbal o no verbal y se puede definir como un suicidio amenazante (posible comportamiento suicida en el futuro cercano) o como un plan de suicidio (un método propuesto para un posible comportamiento suicida).
- Suicidio abortado: cuando una persona comienza a tomar medidas para terminar con su vida, pero se detiene a sí mismo.
- Intento interrumpido: cuando una persona comienza a tomar medidas para terminar con su vida, pero alguien o algo lo detiene.
- Suicidio completado: acto intencional de autolesión que resulta en la muerte.

1.3. Factores protectores

Son condiciones que promueven la fuerza y la capacidad de recuperación. Estos factores aseguran que las personas vulnerables reciban apoyo y estén conectadas con otras personas durante los momentos difíciles, lo que hace que las conductas suicidas sean menos probables ¹².

Estos se pueden dividir en ^{12,13}:

- Personales:
 - Habilidad en la resolución de conflictos o problemas.
 - Tener confianza en uno mismo.
 - Habilidad para las relaciones sociales e interpersonales.
 - Presentar flexibilidad cognitiva.

- Sociales o medioambientales:
 - Apoyo familiar y social.
 - Integración social.
 - Poseer creencias y prácticas religiosas, espiritualidad o valores positivos.
 - Adoptar valores culturales y tradicionales.
 - Tratamiento integral, permanente y a largo plazo en pacientes con trastornos mentales, con enfermedad física o con abuso de sustancias.

1.4. Factores de riesgo

Se reconoce que la problemática del suicidio es compleja e involucra dimensiones sociales, psicológicas y biológicas, las cuales se interrelacionan entre sí y generan como efecto el intento de quitarse la propia vida ¹⁴. Estas dimensiones pueden clasificarse en modificables y no modificables (Tabla 1). Las modificables se relacionan con los factores sociales, psicológicos y psicopatológicos que pueden cambiar clínicamente. Las no modificables se asocian al propio sujeto o al grupo social al que pertenece, se caracterizan por su mantenimiento en el tiempo y porque su cambio es ajeno al clínico ¹³.

1.4.1. Historia familiar de suicidio

Los antecedentes familiares de suicidio aumentan el riesgo de conducta suicida, especialmente en el género femenino y cuando el intento o la muerte por suicidio se ha producido en un familiar de primer grado ¹³. Se estima que el suicidio de los padres o hermanos aumenta el riesgo de comportamiento suicida de dos a seis veces ¹⁵.

Tabla 1. Clasificación de factores de riesgo suicida en modificables y no modificables.

Modificables.	No modificables.
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno afectivo. • Esquizofrenia. • Trastorno de ansiedad. • Abuso de sustancias. • Trastorno de personalidad. • Otros trastornos mentales. • Salud física. • Dimensiones psicológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Heredabilidad. • Género. • Edad. <ul style="list-style-type: none"> - Adolescentes y adultos jóvenes. - Edad geriátrica. • Estado civil. • Situación laboral y económica. • Creencias religiosas. • Apoyo social. • Conducta suicida previa.

1.4.2. Conducta suicida previa

La conducta suicida previa es el predictor más fuerte de riesgo suicida. Personas con intentos previos tienen un riesgo de suicidio de 40 a 66 veces mayor que la población general. El 16% de las personas que han tenido un intento no fatal volverán a intentarlo en el transcurso de un año y de ellas, entre el 0.5% y el 2% completarán el suicidio ¹⁶.

A nivel mundial los intentos suicidas tienen mayor prevalencia en los jóvenes menores de 25 años. Estos intentos son de dos a tres veces más frecuentes en las mujeres, mientras que en los varones es más frecuente fallecer por suicidio ^{13,14}. Esto se debe a que los hombres emplean métodos más violentos como el uso de armas de fuego, el ahorcamiento o la precipitación, mientras que las mujeres suelen emplear métodos menos letales como la intoxicación con venenos o medicamentos, así como incisiones con elementos cortantes ¹³.

1.4.3. Factores psicológicos

Las variables psicológicas que han estado asociadas a la conducta suicida son: impulsividad, pensamiento dicotómico, desesperanza, dificultad en la resolución de problemas, sentimientos de fracaso y perfeccionismo ^{13,14}. Entre los rasgos de personalidad más importantes para la conducta suicida está la presencia de agresividad, impulsividad, ira, irritabilidad, hostilidad y ansiedad. La detección de estos rasgos pueden ser marcadores útiles para predecir si una persona se encuentra en riesgo de suicidio ¹³.

1.4.4. Factores psiquiátricos

De manera constante el suicidio se encuentra relacionado con la complicación grave de enfermedades y factores psiquiátricos importantes (incluidos principalmente trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia) y puede compartir procesos de desregulación en regiones específicas del cerebro ¹⁷. Los factores de riesgo psiquiátricos relacionados con el comportamiento suicida son

múltiples y complejos de acuerdo con la enfermedad en el eje psiquiátrico y su interacción con variables sociodemográficas, físicas, biológicas y culturales propias de cada individuo ¹⁴.

Se estima que más del 90% de las personas que se suicidan tenían una enfermedad mental en el momento de su muerte, siendo la depresión la más común. Lamentablemente, estos trastornos a menudo no se reconocen, no se diagnostican o se tratan de manera inadecuada. Después de la depresión, los trastornos del estado de ánimo más comunes asociados al suicidio son: trastorno bipolar, trastorno por consumo de sustancias, esquizofrenia y trastorno de la personalidad ¹⁵.

1.4.4.1. Síndrome Depresivo Mayor (SDM)

El SDM es una agrupación de signos y síntomas en el que predominan los síntomas afectivos como la tristeza profunda, irritabilidad, desesperanza, odio a sí mismo y la culpa. Además, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo y pérdida de placer o interés, fatiga, pensamientos de muerte o suicidio, pérdida de apetito e insomnio ^{15,18}. El síndrome depresivo se encuentra en diversos trastornos psiquiátricos como el Trastorno Depresivo Mayor y el Trastorno Bipolar.

1.4.4.2. Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La depresión es uno de los factores más relacionados con la conducta suicida. Es el resultado de la confluencia de un gran número de situaciones y factores que se combinan entre sí para generar un abanico que va desde la simple ideación pasajera hasta el fallecimiento por suicidio ¹⁸. Los pacientes que padecen el TDM tienen factores de riesgo que los predispone a presentar comportamientos suicidas, como la personalidad agresiva-impulsiva, eventos negativos tempranos en la vida, historial familiar de trastornos afectivos o muerte por suicidio, intentos de suicidio previos, inicio temprano del cuadro depresivo, síntomas psicóticos comórbidos y la desesperanza propia de la depresión ¹⁴. Se estima que un 15% de las personas que padecen TDM llegarán a fallecer por suicidio ¹⁵.

1.4.4.3. Trastorno Bipolar (TB)

El TB es una enfermedad mental que causa cambios extremos en el estado de ánimo. Comprende altos emocionales (manía o hipomanía) y episodios depresivos mayores. Dichos episodios pueden cursar con síntomas como marcada pérdida del interés, sentimientos de inutilidad, culpa excesiva, así como pensar en el suicidio, planificarlo o llegar a intentarlo ¹⁹. En los pacientes con trastorno bipolar, el riesgo de suicidio aumenta 15 veces más que en la población general y durante los periodos depresivos este riesgo es aún mayor ¹⁴.

1.4.5. Factores genéticos y biológicos

Entre los aspectos biológicos se han estudiado diversos marcadores para tratar de encontrar valores sensibles y específicos de la conducta suicida ¹⁴. En las últimas tres décadas se ha visto que anomalías en el funcionamiento del sistema serotoninérgico central están relacionadas con la conducta suicida. Estudios de asociación genética donde utilizan variantes como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han demostrado que los genes contribuyen al riesgo de suicidio y han sugerido su relación con el comportamiento suicida ¹⁵. Además, los estudios realizados en gemelos sugieren que hasta un 45% de las diferencias encontradas en la conducta suicida son explicadas por factores genéticos ¹³.

A pesar de esto, ninguna variable biológica por sí sola es un predictor de la conducta suicida, aunque al combinarlas con el resto de los factores de riesgo, pudiera ser evidencia suficiente para desarrollar programas de prevención de este fenómeno ¹⁴.

1.5. Evaluación del riesgo suicida

Evaluar el riesgo suicida es una parte fundamental en el manejo y la prevención de la conducta suicida, tanto en atención primaria como en atención especializada. Las dos herramientas básicas para la evaluación del riesgo de suicidio son la entrevista clínica y las escalas de evaluación ¹³.

La entrevista clínica es el instrumento esencial en la valoración del riesgo suicida. Supone el inicio de la interacción entre el paciente y el profesional por lo que puede jugar un papel relevante en la reducción del riesgo suicida. Durante la entrevista, es importante realizar una evaluación psicopatológica, así como la recolección de variables sociodemográficas y aquellos factores de riesgo y protección que permitan un abordaje integral del riesgo de suicidio ¹³.

Existen instrumentos como cuestionarios y escalas para la evaluación de riesgo suicida. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos Americanos (FDA, por sus siglas en inglés) actualmente promueve el uso de un cuestionario para las diferentes categorías de comportamiento suicida en todos los ensayos clínicos: La Escala de Gravedad de Suicidio de Columbia (C-SSRS, por sus siglas en inglés). La C-SSRS fue diseñada por un grupo de científicos clínicos líderes de la Universidad de Columbia, la Universidad de Pennsylvania y la Universidad de Pittsburgh. La escala surgió por la necesidad de una herramienta para medir la gravedad de la ideación y conducta suicida. Esta escala apoya la evaluación del riesgo de suicidio a través de una serie de preguntas simples y en lenguaje sencillo que cualquiera puede formular. Las respuestas ayudan a los usuarios a identificar si alguien está en riesgo de suicidio, evaluar la gravedad y la inmediatez de ese riesgo y así poder decidir el nivel de apoyo que la persona necesita ^{15,20}.

Otra escala que es ampliamente utilizada es la escala de Desesperanza de Beck (IDB, por sus siglas en inglés), la cual fue diseñada para medir el grado de pesimismo personal y las expectativas negativas hacia el futuro inmediato y a largo plazo. Esta escala consta de 20 preguntas de verdadero o falso. Cada respuesta se puntúa 0 o 1, por lo que el rango de puntuación oscila de 0 a 20. Una puntuación de 9 o mayor indica el riesgo de suicidio ¹³.

CAPITULO II: ANTECEDENTES

2.1. La búsqueda de biomarcadores asociados al suicidio

Un biomarcador es una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica ^{17,21}. En lo que respecta al suicidio, los biomarcadores pueden dividirse en biomarcadores de diátesis (para evaluar quiénes están en riesgo suicida) y en biomarcadores de estrés (para evaluar cuándo el individuo intentará suicidarse) ²¹. El encontrar estos biomarcadores permitirá una evaluación, seguimiento y predicción del riesgo suicida más precisos, lo que se traduciría en intervenciones terapéuticas preventivas, algo de gran importancia para la psiquiatría, un área que carece de biomarcadores que complementen las entrevistas clínicas que se aplican actualmente ^{22,23}.

A este momento (junio de 2022), buscar el término “suicide AND biomarker” en la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) arroja 1436 resultados que reflejan una búsqueda incesante para encontrar biomarcadores que ayuden a prevenir el suicidio desde 1976. Esta búsqueda ha ayudado a determinar que los procesos inflamatorios no solo potencian la depresión ²⁴ sino que también se asocian a la ideación suicida, mientras que los intentos de suicidio se relacionan con síntomas de irritabilidad, hipervigilancia y agresión ²⁵. Para esto, se ven implicados distintos sistemas biológicos y en términos generales, el suicidio se caracteriza por una mala regulación en la expresión génica de los sistemas de respuesta al estrés (eje HPA y *locus coeruleus* así como el sistema de norepinefrina), procesos inmunes y neuroinflamatorios, el sistema opioide endógeno, procesos metabólicos lipídicos y varios sistemas de neurotransmisores y neuromoduladores como el de la serotonina, dopamina, GABA y glutamato ¹⁷.

2.1.1. Biomarcadores genéticos

Se ha demostrado que el suicidio y los comportamientos suicidas son hereditarios. Estudios en gemelos sugieren influencias genéticas significativas que contribuyen al suicidio y los comportamientos suicidas en hombres, estimándose que la heredabilidad de la ideación suicida y el intento son del 36% y el 17%, respectivamente ¹⁷. La gran cantidad de estudios que han buscado biomarcadores para predecir la conducta suicida a partir de variantes genéticas indican que estas solo representan una pequeña proporción de la variación fenotípica total (*small size effect*) ²⁶⁻²⁹. Como tal, estas tendencias indican que el riesgo de suicidio y los comportamientos suicidas probablemente son modulados por múltiples variantes genéticas en varios *loci*, y que cada uno contribuye al riesgo total de la enfermedad. Debido a esto, se han utilizado variantes en múltiples *loci* genéticos para producir puntuaciones de riesgo poligénicas que han sido capaces de predecir con más éxito el riesgo de comportamientos suicidas ¹⁷.

2.1.2. Biomarcadores de expresión

Aunque las variantes genéticas se pueden utilizar para predecir el riesgo de suicidio, los mecanismos por los cuales estas variantes interrumpen los procesos de regulación o las vías moleculares para contribuir a la disfunción fisiopatológica pertenecen al campo de la genómica funcional o transcriptómica. Las respuestas biológicas que afectan la transcripción de genes pueden variar en escalas de tiempo que van desde milisegundos hasta días, o incluso décadas. En estas respuestas, varios procesos regulatorios contribuyen a la variación cinética de la transcripción, por lo que la implicación de este tipo de biomarcadores en el suicidio ha sido ampliamente explorada a través de la depresión en distintos trastornos psiquiátricos ^{17,30}. Caracterizar la actividad transcripcional de los genes asociados con el suicidio busca proporcionar información importante de la biología subyacente que contribuye al estado de la enfermedad. Por ejemplo, un estudio examinó la expresión diferencial de las isoformas del gen *SAT1* en individuos con depresión. Reportes previos de este gen indicaban una disminución de su expresión en individuos con depresión con o sin intentos de suicidio, e identificó marcadas diferencias en la expresión de sus transcritos entre ambos grupos. En otro estudio, se realizaron perfiles del uso de exones en el cerebro en individuos con depresión y encontró un uso diferencial de exones en los genes *ATPasa*, clase II, tipo B respecto a individuos con conducta suicida y depresión ¹⁷.

Gracias a la capacidad de generar datos de expresión génica de transcriptoma completo también se han desarrollado varios tipos de análisis globales, que incluyen la identificación de redes de genes coexpresados que tienen más probabilidades de subyacer a los genes con procesos biológicos comunes implicados en la enfermedad. Estas redes de expresión génica incluso pueden ayudar a identificar vías comunes entre diferentes enfermedades psiquiátricas o entre diferentes grupos de pacientes. Estos conjuntos de genes y sus vías también pueden ser especialmente útiles en el estudio de factores propios de las conductas suicidas, que muy a menudo tienen una comorbilidad con otras psicopatologías ¹⁷.

Siguiendo una línea más integral en la búsqueda de biomarcadores, un grupo de investigación ha propuesto estrategias complejas de genómica funcional convergente en varias cohortes, incluidas algunas muy pequeñas ($n < 10$) y con pacientes con trastornos heterogéneos, para así identificar los biomarcadores determinantes del comportamiento suicida ^{22,31,32}. En uno de los estudios de este grupo de investigación, los autores replicaron la asociación entre la expresión del gen *SAT1* y el suicidio, mientras que otro replicó las asociaciones entre *SKA2* y el comportamiento suicida ^{33,34}. Aunque las asociaciones entre la ideación suicida y los ARNm de *SAT1*, *PTEN*, *MAP3K3* y *MARCKS* han sido prometedoras, estos resultados no han sido replicados por otro grupo de investigación independiente ¹⁷. Siguiendo esta línea y utilizando estrategias basadas en la relación entre el estrés y el comportamiento suicida, otro estudio describió la variación en la expresión génica de los genes *BDNF*, *FKBP5* y *NR3C1* sin encontrar diferencias entre los pacientes con o sin ideación suicida en un estudio transversal ¹⁷.

2.1.3. Biomarcadores epigenéticos

Ante los resultados discordantes de la expresión, incluso en un mismo gen, el control epigenético ha surgido como una valiosa fuente de búsqueda de biomarcadores. Precisamente, debido a su papel en la regulación de la expresión ya que estos elementos pueden cerrar la brecha entre las variantes genéticas y los efectos transcriptómicos en el suicidio ¹⁷.

Las modificaciones epigenéticas se refieren a los cambios en el ADN que no alteran la secuencia de nucleótidos. Además, las modificaciones en proteínas, moléculas de ARN y moléculas de unión a ADN son mecanismos epigenéticos esenciales para regular la transcripción. Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN, la expresión de microARN y las modificaciones de histonas ³⁵.

Debido a los avances en la tecnología de la genética molecular en las últimas décadas, se han investigado las distintas modificaciones epigenéticas como factores de riesgo para la conducta suicida ³⁵ y de manera reciente, las modificaciones epigenéticas que han despertado interés son los cambios en la expresión por miARNs ¹⁷.

Se ha demostrado que, de manera general, existe una regulación a la baja de los miARNs en la corteza prefrontal (PFC) de las personas con depresión que fallecieron por suicidio, con respecto a los controles. En cuanto a los lncARN, solo un estudio ha explorado su desregulación en el cerebro de personas que murieron por suicidio, encontrando una posible asociación de estos elementos con la muerte violenta de estas personas ¹⁷. Con el descubrimiento de estas nuevas categorías de ncARNs, se ha abierto una ventana completamente nueva a nuestro entendimiento de los mecanismos reguladores que ejercen efecto sobre los complejos procesos biológicos subyacentes a los trastornos psiquiátricos. Aunque hasta ahora ya se han explorado distintos biomarcadores epigenéticos a partir de ncARN en la etiología de la conducta suicida ^{36,37}, su futura investigación promete aumentar nuestra comprensión de la etiología de la enfermedad y el desarrollo de nuevas herramientas clínicas y tratamientos.

2.2. La sangre como fuente para la búsqueda de biomarcadores de la conducta suicida

Para lograr la prevención del suicidio, los médicos podrían estar interesados en biomarcadores predictivos de intentos o muerte por suicidio. Sin embargo, la población en la que se valida dicho biomarcador (es decir, la población general frente a la población con trastorno de conducta suicida) podría influir en gran medida en su validez ¹⁷. Varios autores sugieren que los biomarcadores de seguimiento medidos longitudinalmente en sujetos que actúan como sus propios controles podrían ser más precisos que los biomarcadores identificados a través de diferencias absolutas entre individuos ^{22,31,32,34}. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los fenotipos psiquiátricos, al poco valor predictivo de los síntomas clínicos, las diferentes respuestas al tratamiento o el empeoramiento clínico, la identificación y validación de estos biomarcadores se ha dado de manera lenta ²².

En el campo de la psiquiatría, el cerebro es el órgano involucrado directamente en la fisiopatología de la enfermedad. Debido a sus funciones en la cognición, el procesamiento emocional y la memoria, el cerebro está preparado para ser el órgano primario subyacente a los síntomas y características diagnósticas asociadas con las enfermedades psiquiátricas. Por ende que el uso de

las biopsias de cerebro *postmortem* han sido cruciales para la comprensión que se tiene actualmente del suicidio, así como el impacto del estrés social en la disfunción cerebral ¹⁷.

No obstante, los tejidos cerebrales *postmortem* presentan distintas limitantes asociadas con su uso. Dado que este tejido proporciona información sobre un momento específico del estado del sujeto, generalmente su uso se hace solo en estudios con un diseño transversal que difícilmente puede confirmar la relación de causa - efecto y cuyos resultados pueden no tener un valor predictivo. Aunado a esto, existen varios elementos que afectan la calidad de los tejidos y esto genera variabilidad en las biomoléculas utilizadas en los estudios, incluyendo ADN, ARN, proteínas y lípidos. El período de tiempo entre el momento de la muerte y la recuperación del tejido cerebral se denomina intervalo *postmortem* (PMI) y se ha demostrado que tiene un efecto variable en diferentes clases de ARN y otras biomoléculas. Un PMI más largo se asocia con una mayor degradación del ARN por lo que es importante tener en cuenta que, en los casos en que la muerte ocurre fuera de un entorno clínico monitoreado, se pueden usar estimaciones forenses de PMI, pero varios factores, incluida la temperatura ambiental y la causa de muerte, pueden afectar las tasas de cambios *postmortem* utilizados en estas estimaciones ¹⁷.

Para solventar estas desventajas, varios estudios han demostrado que la sangre proporciona una ventana interesante y útil para estudiar las relaciones entre los sistemas periféricos y los procesos cerebrales en los trastornos psiquiátricos. Distintos estudios han demostrado que el estrés social, así como el comportamiento suicida, pueden afectar la expresión génica inflamatoria en las células inmunes periféricas ^{17,30}. Por lo que, el uso de muestras periféricas podría proporcionar información invaluable sobre los procesos cerebrales que de otro modo serían difíciles de inferir ¹⁷. Ejemplo de esto es el ácido 5-hidroxiindolacético, metabolito principal de la serotonina que se ha encontrado en bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de personas que murieron por suicidio ³⁸.

Mientras que el cerebro *postmortem* ofrece una ventana más directa a los mecanismos subyacentes a los procesos disfuncionales en el suicidio, las muestras periféricas como la sangre y la saliva ofrecen un tejido mucho más práctico y clínicamente relevante a partir del cual es probable que se desarrollen biomarcadores útiles y herramientas clínicas basadas en la expresión génica en un futuro próximo. El uso de muestras periféricas como la saliva y la sangre proporciona una excelente oportunidad para realizar estudios longitudinales para evaluar la asociación entre los biomarcadores periféricos y el desarrollo de conductas suicidas ¹⁷.

2.3. El futuro de los biomarcadores

El estudio del suicidio es un trabajo que requiere de una colaboración multidisciplinaria. La búsqueda de biomarcadores que permitan prevenirlo aún tiene un gran camino que recorrer debido a la complejidad que representa este comportamiento. Por lo que de momento los biomarcadores, utilizados por sí solos, han arrojado resultados decepcionantes respecto a su capacidad predictiva y, de hecho, es muy poco probable que un solo factor evalúe el riesgo de suicidio. Sin embargo, la gran cantidad de datos que se han generado podrían llevarse a un análisis más completo si se puede aplicar la inteligencia artificial, en su forma de algoritmos de aprendizaje automático. Es así como los datos sobre los síntomas de la enfermedad que se acompañan de información demográfica y de estilo de vida pueden ser llevados a un nivel predictivo superior al usarse en conjunto con los diversos

análisis de biología molecular en donde los biomarcadores recopilados aportan miles de pequeños fragmentos de información ²³.

Lo anterior contribuye al desarrollo de una medicina personalizada, es decir, una vía terapéutica particular para cada paciente individual, basada en sus características únicas. A pesar de los numerosos desafíos que esperan, los enfoques de aprendizaje automático son prometedores para una mejor detección y comprensión de la ideación y el comportamiento suicida. Conforme se mejore la calidad de los datos que se pueden obtener de personas con ideación suicida o que muestran conductas suicidas, o incluso de aquellos que han muerto por suicidio, el aprendizaje automático permitirá determinar las importantes redes de biomarcadores moleculares que se pueden rastrear como parte del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes para permitir una nueva era de precisión y medicina personalizada ²³.

¿A dónde nos llevará la búsqueda de los biomarcadores en la comprensión no solo del suicidio, sino de otros trastornos psiquiátricos? Difícil estimarlo y aunque el camino por recorrer aún es extenso, con los resultados generados en cada investigación del comportamiento suicida nos colocamos un paso más cerca de la prevención del suicidio y los problemas que conlleva a quienes padecen de un comportamiento suicida.

CAPÍTULO III: JUSTIFICACIÓN

La falta de métodos confiables para determinar y rastrear los cambios en la conducta suicida sin consultar directamente a las personas sobre sus emociones y el incremento anual de la tasa de suicidios en México resaltan la necesidad de identificar biomarcadores que permitan evaluar el riesgo en aquellas personas propensas a fallecer por suicidio.

Los potenciales biomarcadores asociados al suicidio carecen de una replicación que refleje su utilidad en la prevención y han sido poco explorados en sangre, donde podrían representar una manera sencilla de estudiar la neurobiología del suicidio.

CAPÍTULO IV: HIPÓTESIS

Variantes genéticas, determinadas por secuenciación de exoma dirigido en genes asociados al suicidio, constituyen biomarcadores útiles para la detección de la ideación suicida en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor.

CAPÍTULO V: OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Identificar potenciales biomarcadores asociados a la ideación suicida en población del noreste de México con síndrome depresivo mayor.

5.2. Objetivos específicos

Seleccionar genes y variantes genéticas con posible asociación a la ideación suicida, utilizando un método de priorización de datos a partir de un estudio previo de secuenciación de exoma dirigido.

Evaluar el genotipo de las variantes seleccionadas y determinar su probable asociación con la ideación suicida en pacientes con síndrome depresivo mayor.

Generación de un banco de muestras de ARN y bibliotecas de ADN complementario (ADNc) para la futura evaluación de la expresión de los genes candidatos en leucocitos.

CAPÍTULO VI: ESTRATEGIA GENERAL

La presente investigación es un estudio de casos y controles, transversal y observacional llevada a cabo en el laboratorio de Genómica y Bioinformática del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la UANL. Pertenece al proyecto titulado “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” que contó con fondos aprobados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en su convocatoria de Atención Problemas Nacionales 2017 con número de registro 5012 y cuyo responsable técnico fue el Dr.C. Antonio Alí Pérez Maya. En este proyecto se realizó un abordaje multidisciplinario para encontrar y evaluar biomarcadores a través de su búsqueda en áreas como la farmacogenómica, genética, epigenética, imagenología, entre otras.

Se partió de la información obtenida de la secuenciación por exoma dirigido de 33 genes asociados previamente a la conducta suicida, cuyo resultado arrojó 5091 variantes con potencial asociación a la muerte por suicidio. La estrategia general (Figura 1) seguida para desarrollar el presente trabajo fue la siguiente:

En el objetivo 1 se revisó la literatura correspondiente a la asociación de estos genes con la conducta suicida y su uso como biomarcadores para prevenir el suicidio. Después, debido a que varios reportes sugieren que los cambios en la expresión génica detectada en cerebro de personas que murieron por suicidio coinciden con los cambios de expresión génica detectada en leucocitos de personas con conducta suicida ²², se evaluaron los datos de expresión de los 33 genes en las bases de datos Illumina bodyMap2 transcriptome y Genotype-Tissue Expression project. Posteriormente se utilizó la información proporcionada por la base de datos STRING para analizar los genes seleccionados previamente por su interacción entre sí y por su participación en procesos biológicos que se relacionan con la modulación de las emociones.

Se seleccionaron los genes *ARHGAP26*, *BCL2*, *GSK3 β* , *LPAR1*, *MBP*, *PTEN*, *SKA2* y *SLC4A4* tomando en consideración los siguientes factores: relevancia como biomarcador en la conducta suicida, sitio de expresión, interacción con los otros genes estudiados y participación en procesos biológicos relacionados con la modulación de las emociones. Este primer objetivo concluyó con la selección de las variantes rs244468 (*ARHGAP26*), rs712177 (*ARHGAP26*), rs2276993 (*ARHGAP26*), rs1801018 (*BCL2*), rs334558 (*GSK3 β*), rs3732361 (*GSK3 β*), rs13094 (*LPAR1*), rs15991 (*LPAR1*), rs470335 (*MBP*), rs470493 (*MBP*), rs555895 (*PTEN*), rs7208282 (*SKA2*), rs7208505 (*SKA2*), rs1062677 (*SLC4A4*) y rs3775162 (*SLC4A4*).

En el objetivo 2 se evaluaron las variantes descritas previamente en una colección de muestras de ADN perteneciente a personas con SDM y controles. Estas muestras provienen del proyecto “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” depositado en el archivo histórico del departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la UANL. La genotipificación se realizó con la metodología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real (qPCR) por sondas TaqMan y los resultados fueron analizados por medio de tablas de contingencia y fórmulas empleadas en genética de poblaciones.

En el objetivo 3 se amplió la colección de ADN del banco de muestras del proyecto “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” y además se comenzó con la colección de ARN total y ADNc a partir de leucocitos para la futura exploración de biomarcadores

asociados a los cambios de la expresión génica en los pacientes con SDM y TB del noreste de México. Para esto se recolectaron por punción venosa, dos tubos con 5 ml de sangre periférica cada uno, a pacientes con SDM y a personas que cumplieran con los criterios físicos y mentales requeridos para ser considerados como controles.

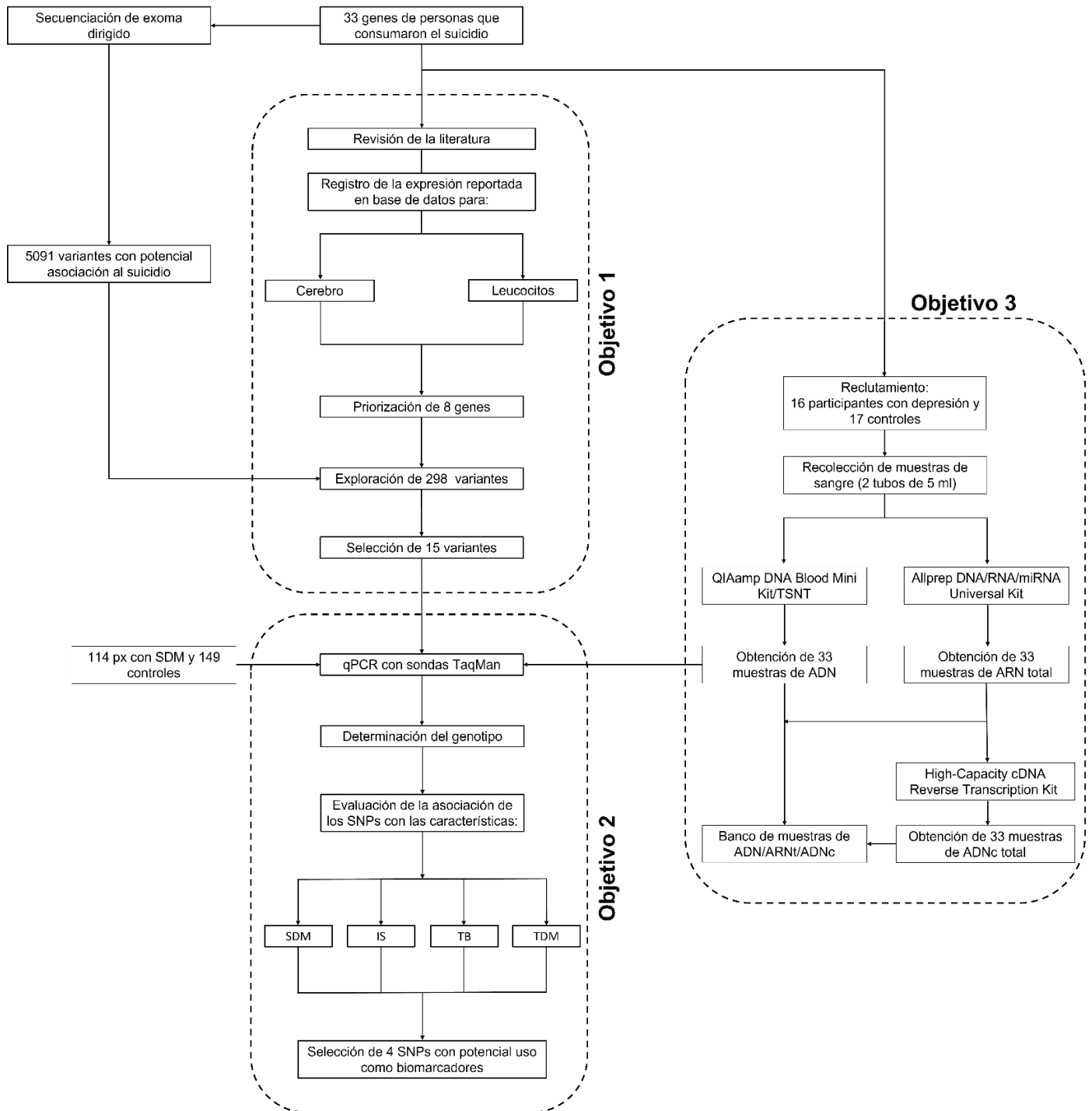


Figura 1. Esquema de la estrategia general. ADN, ácido desoxirribonucleico; ADNc, ADN complementario; ARNt, ácido ribonucleico total; IS, ideación suicida; px, pacientes; qPCR, Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; SDM, síndrome depresivo mayor; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; TB, trastorno bipolar; TDM, trastorno depresivo mayor.

CAPÍTULO VII: MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los procedimientos aplicados en este estudio fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL. Código de aprobación **B118-00002** (Anexo 1. Carta de aceptación).

7.1. Materiales

7.1.1. Material biológico

A cada paciente invitado a participar en el estudio se le brindó de manera oral y escrita la información detallada del protocolo. Se les dejó firmar, de manera voluntaria, la carta de consentimiento informado (Anexo 2. Carta de consentimiento informado) y se obtuvieron los datos demográficos, antecedentes médicos e historial psiquiátrico familiar (Anexo 3. Hoja de recolección de datos). A cada paciente del estudio también se le aplicó una evaluación de depresión y riesgo suicida a través de las escalas C-SSRS (Anexo 4. Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)), IDB (Anexo 5. Inventario de Depresión de Beck (IDB)) y CFI-S (Anexo 6. Escala de Información Funcional Convergente para el Suicidio (CFI-S)).

En este proyecto se analizaron las muestras de los dos grupos descritos a continuación:

Grupo 1. Muestras de sangre periférica de controles. Recolectadas por la M.C. María Fernanda Serna Rodríguez en la Unidad de Terapias Experimentales del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS), UANL. Los controles no presentaron ningún trastorno psiquiátrico diagnosticado al momento de la toma de muestra. La evaluación con las escalas C-SSRS, IDB y CFI-S arrojó resultados negativos a depresión e ideación suicida.

Grupo 2. Muestras de sangre periférica de pacientes con SDM. Recolectadas por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera en el Departamento de Psiquiatría de la UANL. Los pacientes fueron diagnosticados con TB o TDM y se agruparon bajo la clasificación de síndrome depresivo mayor al momento de la toma de la muestra. Este grupo fue dividido en dos subgrupos distintos: en el de pacientes que presentaron un cuadro de depresión e IS durante la toma de muestra y el de los pacientes que presentaron un cuadro de depresión, pero no IS.

Los criterios de inclusión de controles y pacientes fueron:

Grupo 1. En el estudio se integraron los controles que estuvieran en el rango de edad de entre 18 y 50 años, que no hubiesen padecido algún trastorno psiquiátrico y que no presentaran IS o abuso de sustancias.

Grupos 2. En el estudio se integraron los pacientes que estuvieran en el rango de edad entre 18 y 50 años; que contaran con el diagnóstico confirmatorio de TB o TDM por un psiquiatra y que al momento de la toma de muestra estuvieran bajo un episodio de depresión.

Los criterios de exclusión de controles y pacientes fueron:

Grupo 1. Se descartaron los controles que presentaron IS y los que fueron incapaces de dar su consentimiento.

Grupo 2. Debido a la posible alteración en la expresión de los genes a estudiar se descartaron las muestras de personas que padecieran alguna de las siguientes afecciones: cáncer, trastorno inmunológico, trastorno hematológico, diabetes, enfermedad cardiovascular o enfermedad infecciosa.

Los criterios de eliminación de las muestras fueron:

Se eliminaron del proyecto las muestras con mala calidad o con cantidad insuficiente de ADN, ARNm o miARN.

7.1.2. Material de laboratorio

- Agujas para toma múltiple negra 22G x 38 mm.
- Espátula.
- Gradilla.
- Matraz Erlenmeyer de 250 ml.
- Microtubos de 0.2 ml.
- Microtubos de 0.6 ml.
- Microtubos de 1.5 ml.
- Microtubos de 2 ml.
- Pipetas automáticas de 0.1-2 µl.
- Pipetas automáticas de 10-1000 µl.
- Pipetas automáticas de 20-200 µl.
- Pipetas automáticas de 2-20 µl.
- Placa de reacción óptica con 96 pocillos, Applied Biosystems.
- Probeta de 100 ml.
- Puntas estériles desechables de 100-1000 µl.
- Puntas estériles desechables de 1-10 µl.
- Puntas estériles desechables de 20-200 µl.
- Puntas estériles desechables de 2-20 µl.
- Puntas para TissueRuptor II.
- Torniquete.
- Torundas.
- Tubos cónicos para centrifuga Falcon de 15 ml.
- Tubos de PCR de 8 tiras de 0.2 ml.
- Tubos de plástico de 4 ml, tapón color lila, para toma de muestra sanguínea (EDTA-K2) 13 X 75 mm.

7.1.3. Equipos

- Balanza analítica Adventurer SL, Ohaus.
- Cabina para PCR MY-PCR Prep Station de Mystaire.
- Cabina para PCR UV, UVP Ultra Violet Product.
- Cámara de electroforesis Owl EasyCast B2, Thermo Fisher Scientific.
- Centrifuga Sorvall ST 16R, Thermo Fisher Scientific.
- Espectrofotómetro NanoDrop 2000, Thermo Fisher Scientific.
- Fotodocumentador ChemiDoc XRS+, BIO RAD.
- Fuente de poder compacta EC-300XL, Thermo Fisher Scientific.
- Homogenizador TissueRuptor.
- Microcentrifuga Digital Spectrafuge 24D, Labnet International.
- Microcentrifuga para placas Mini Plate Spinner MSP1000 Labnet.
- PCR-Tiempo Real StepOnePlus, Applied Biosystems.
- *Software* estadístico IBM SPSS Statistics 25.
- Termociclador Veriti 96-Well, Applied Biosystems.
- Thermomixer R 2 ml, Eppendorf.
- Vortex-Genie 2, Scientific Industries, Inc.

7.1.4. Reactivos

- 100 pb DNA Ladder (Promega).
- 2-Mercaptoetanol.
- Agua destilada.
- Buffer de lisis TSNT.
- Buffer TAE 1X.
- Buffer TE 1X.
- Etanol 100%.
- Etanol 75%.
- Fenol saturado.
- Gel Red (Biotium).
- Kit de extracción AllPrep DNA/mRNA/miRNA Universal (QIAGEN).
- Kit de purificación de ADN en sangre, 250 MINIPREPS (QIAGEN).
- Kit de transcripción reversa de ADNc de alta eficiencia (Applied Biosystems).
- Mezcla maestra AmpliTaq Gold 360.
- Mezcla maestra SensiFast Probe Hi-ROX Kit.
- Sevag.
- Sondas TaqMan para ensayo de genotipado humano de 300 reacciones (Applied Biosystems).

7.2. Métodos

7.2.1. Análisis de los genes para su priorización

Para los 33 genes del proyecto “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” se hizo una búsqueda enfocada en las investigaciones que exploraron la participación de estos genes en la conducta suicida y su uso como potenciales biomarcadores para la prevención del suicidio. La búsqueda de estas investigaciones se hizo mediante los motores de búsqueda Google Scholar y PubMed:

Con el motor de búsqueda de Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) se hizo una indagación avanzada utilizando el menú desplegable, posicionado en la parte superior izquierda de la página web. En el apartado *with all of the words* se ingresó el nombre del gen a evaluar y el término *suicide biomarker*, ambos separados por el operador lógico *AND*. Posteriormente se seleccionó la opción que permite la obtención de resultados si ambos términos se encuentran en cualquier lugar del artículo científico (*where my words occur > anywhere in the article*).

Con el motor de búsqueda PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), enfocado en la base de datos MEDLINE, se consiguió la información de los genes mediante la búsqueda avanzada. Para esto se agregó el nombre del gen de interés en el cuadro de consulta y se seleccionó la opción *ADD* para agregar el operador lógico *AND*, finalmente se ingresó el término *suicide biomarker*.

Los resultados duplicados fueron descartados y se seleccionaron aquellos artículos en donde se estudió al gen como biomarcador asociado directamente al suicidio.

Posteriormente se analizaron los reportes de expresión de los genes en las bases de datos Illumina bodyMap2 y GTExPortal.

Con Illumina bodyMap2 se obtuvieron los valores de expresión de ARN a partir de 16 tejidos humanos mediante secuenciación de alto rendimiento. Para esto se accedió a la base de datos *gene* en la web del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) y se ingresaron la especie y el símbolo del gen a explorar. Posteriormente se accedió al reporte completo del gen correspondiente y en la sección *Expression* se seleccionó el proyecto Illumina bodyMap2 transcriptome (BioProject: PRJEB2445). Finalmente se registró el valor promedio de las secuencias por kilobase de transcrito por millón de secuencias mapeadas (RPKM) reportado en cerebro y leucocitos.

Con GTExPortal se obtuvieron los valores de expresión a través de la barra de búsqueda de su página principal (<https://www.gtexportal.org/home/>). Para ello se ingresó el símbolo del gen y se seleccionó en la lista de resultados desplegada. Posteriormente se desplazó a la sección *Bulk Tissue Expression* y se registró el promedio de transcritos por millón (TPM) reportados en sangre completa y cerebro (hipocampo, hipotálamo y amígdala).

Finalmente se llevó a cabo un análisis a través de la exploración de la interacción entre los genes y por su ontología. En este análisis se usó la herramienta STRING: functional protein association networks (<https://string-db.org/>). En su sección *Multiple proteins* se ingresó el símbolo de la proteína codificada por los genes a evaluar, separados uno por línea, tal como lo indica la página. A continuación, se seleccionó *Homo sapiens* como especie a estudiar y se confirmó la identidad de

las proteínas ingresadas previamente en el buscador. Posteriormente, con los ajustes predeterminados, en la sección *Viewers* se mantuvo la selección de *Network*. En este apartado se observó la interacción entre los genes y se registraron las interacciones determinadas experimentalmente y la coexpresión de los genes que codifican a las proteínas estudiadas. De igual manera, con los ajustes predeterminados, en la sección *Analysis* se desplegó la lista de procesos biológicos (*Gene Ontology*) y se registraron los 37 procesos biológicos reportados en el Anexo 7. Definición de los procesos biológicos considerados para la priorización de los genes asociados a la conducta suicida.

7.2.2. Selección de genes y variantes con posible asociación al suicidio

Con la información recabada previamente se hizo la selección de los genes a estudiar (sección 8.2. Selección de las variantes genéticas estudiadas). En los genes seleccionados se preponderó la expresión en leucocitos y su potencial para encontrar biomarcadores de la conducta suicida.

En los genes seleccionados se exploró el conjunto de variantes obtenidas en el proyecto “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” en el que se hizo un llamado de variantes mediante el paquete de software Genome Analysis Tool Kit versión 4.2.0.0 y cuya anotación se hizo mediante los programas Funcotator ³⁹, SnpEff v5.0e ⁴⁰ y Variant Effect Predictor v104 ⁴¹.

Los criterios tomados en cuenta para la selección de las variantes fueron:

- La posición en el gen.
- Valores predictivos de alteración en la funcionalidad, ya sea deletéreos, dañinos o probablemente dañinos de acuerdo con los programas SIFT, PolyPhen-2 y CONDEL.
- Previa asociación con algún fenotipo relacionado a afectaciones en el sistema nervioso central (SNC).
- Diferentes proporciones genotípicas de los polimorfismos entre las cohortes de sujetos que fallecieron por suicidio y controles sanos.

7.2.3. Extracción de ácidos nucleicos

Una vez seleccionados los genes por su tejido de expresión, se comenzó a trabajar con la ampliación del número de muestras en el banco de ADN y en la generación de un banco de muestras de ARN total y bibliotecas de ADNc. Para esto, a cada participante se le extrajeron 10 ml de sangre venosa periférica por venopunción en dos tubos con EDTA-K2 (5 ml por tubo). Las muestras fueron centrifugadas a 3200 rpm por 10 min. Una vez fraccionadas se tomó la capa leucocitaria para extraer el ADN (sección 7.2.5.1. Extracción de ADN para la evaluación de variantes genéticas a partir de leucocitos) o el ARN (sección 7.2.5.2. Extracción de ARN total a partir de leucocitos) según fue el caso.

Simultáneamente se generó un archivo electrónico en el programa SPSS Statistics 25 con los datos recolectados de cada participante.

7.2.3.1. Extracción de ADN para la evaluación de variantes genéticas a partir de leucocitos

7.2.3.1.1. Extracción de ADN de pacientes con SDM

En la extracción del ADN de pacientes con SDM se usó el QIAamp DNA Blood Mini kit ⁴² siguiendo las instrucciones del proveedor (Anexo 8. Protocolo de extracción QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN)).

De manera breve: los componentes de la muestra se separaron por centrifugación a 3600 rpm durante 10 min a 4°C. Posteriormente se hizo una etapa de lisis y pretratamiento en donde se mezclaron 250 µl de la muestra con 10 µl de proteinasa K y 250 µl *buffer* AL. Se continuó con una serie de lavados a través de columnas para llevar a cabo el aislamiento del ADN por adsorción, mediante lavados con etanol y los *buffers* AW1 y AW2. Finalmente, se resuspendió la muestra en 50 µl de agua destilada.

7.2.3.1.2. Extracción de ADN de controles

El ADN genómico de los controles se obtuvo por el método de extracción con Tritón – SDS - NaCl - Tris HCl (TSNT) ⁴³ (Anexo 9. Protocolo de extracción de ADN con TSNT).

De manera breve: Se colocaron 500 µl de la capa leucocitaria en un microtubo con 200 µl de *buffer* de lisis TSNT y se mezclaron en vórtex a velocidad media durante 3 min. Posteriormente se hizo un tratamiento del homogenado con 100 µl de Sevag, cuyo cloroformo cumple la función doble de disolver los lípidos y desnaturalizar las proteínas. Posteriormente se adicionaron 500 µl de fenol saturado, el cual contribuye a la desnaturalización proteica. A continuación, se adicionaron 150 µl de *buffer* TE 1X y tras mezclar en vórtex se extrajo nuevamente la muestra a partir de la fase acuosa agregando 100 µl de Sevag y 150 µl de *buffer* TE 1X. Se agregaron 2.5 volúmenes de etanol al 100% y se mezclaron gentilmente por inversión. Se dejó precipitar el ADN durante toda la noche a -20 °C. Se centrifugó la muestra por 15 min a 14,000 rpm, se decantó el sobrenadante y se lavó la pastilla agregando 500 µl de etanol al 70%. Nuevamente se centrifugó durante 15 min a 14,000 rpm y se dejó secar la pastilla de ADN a temperatura ambiente durante 20 min. La pastilla se resuspendió con la pipeta agregando 50 µl de agua libre de nucleasas.

7.2.3.1.3. Control de calidad de las muestras de ADN

La concentración del ADN genómico se determinó por la absorbancia detectada con un espectrofotómetro Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) en 1 µl de muestra ⁴⁴.

La pureza del ADN se midió con un espectrofotómetro Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific) en 1 µl de muestra evaluando que se cumpliera con los parámetros siguientes ⁴⁴:

- Cociente de absorbancia 260/280 entre 1.80 – 2.00.
- Relación 260/230 entre 2.00 – 2.20.

La integridad del ADN se evaluó en un gel de agarosa al 2% teñido con SYBR safe (Invitrogen) y analizado en un fotodocumentador ChemiDoc XRS+ (BIO RAD) ⁴⁵.

La calidad del ADN se valoró por medio de una PCR del exón 2 del gen *β-globina* bajo las condiciones de reacción y temperaturas descritas en la tabla 2 y 3 respectivamente.

Al cumplir con estos parámetros de calidad se prepararon diluciones de trabajo a una concentración final de 50 ng/μl de ADN genómico (ADNg).

7.2.3.2. Extracción de ARN total a partir de leucocitos

El ARN total de las muestras incluidas en el estudio se extrajo con el AllPrep DNA/mRNA/miRNA Universal (QIAGEN) ⁴⁶ siguiendo las instrucciones del proveedor (Anexo 10. Protocolo de extracción de ARN con AllPrep DNA/mRNA/miRNA Universal (QIAGEN)).

De manera breve: Se tomaron 500 μl de la capa leucocitaria y se colocaron en un tubo de 2 ml con 260 μl de *buffer* RLT y 40 μl de *buffer* AL. Esto permitió la lisis celular, así como la desnaturalización de proteínas y ARNasas debido a la acción del tiocianato de guanidinio en el *buffer* RLT. La muestra se centrifugó a 10,000 rpm por 10 min en una columna de sílice donde se favoreció la eliminación del ADNg por la acción conjunta de la columna y del *buffer* AL. El sobrenadante se transfirió a un tubo con 370 μl de isopropanol para proporcionar las condiciones de unión adecuadas para todas las moléculas de ARN con tamaño mayor a los 18 nucleótidos (nt). Posteriormente la muestra se colocó en una columna de espín RNeasy Mini y fue lavada cuatro veces con los *buffers* RWT, RPE y con etanol al 80%. Finalmente, el ARN se eluyó con agua libre de RNAasas.

7.2.3.2.1. Transcripción reversa de los ARNm

La retrotranscripción del ARNm de las muestras incluidas en el estudio se hizo inmediatamente tras su extracción empleando el High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) siguiendo las instrucciones del proveedor ⁴⁷.

De manera breve: en un tubo de 0.2 ml se mezclaron 2 μl de *buffer* RT a una concentración de 10X; 0.8 μl de dNTP mix a una concentración de 10X; 2 μl de *random primers* a concentración de 10X; 1 μl de enzima MultiScribe a 50 U/μl; 4.2 μl de agua DEPC y 10 μl de la muestra de ARN total (sección 7.2.5.2 Extracción de ARN total a partir de leucocitos). La reacción de retrotranscripción se realizó bajo las condiciones descritas en las tablas 4 y 5.

7.2.3.2.2. Control de calidad de las muestras de ARN y ADNc

La concentración del ARN y ADNc se determinó por la absorbancia detectada con un espectrofotómetro Nanodrop 2000 (Thermo Scientific) en 1 μl de muestra ⁴⁴.

La pureza del ARN y ADNc se midió con un espectrofotómetro Nanodrop 2000 (Thermo Scientific) en 1 μl de muestra evaluando que se cumpliera con los parámetros siguientes ⁴⁴:

- Cociente de absorbancia 260/280 cercano a 2.00.
- Relación 260/230 entre 2.00 – 2.20.

La integridad del ARN se evaluó tras su retrotranscripción, mediante una PCR dirigida a la amplificación específica de ADNc con los exones 6 y 7 del gen GAPDH (Anexo 11. *Primers* para identificación del gen *GAPDH*). Las condiciones de la reacción se describen en las tablas 6 y 7.

7.2.4. Análisis de polimorfismos

Fueron seleccionados 16 polimorfismos con base en los análisis descritos en las secciones 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3 y 7.2.4. El genotipo de estos polimorfismos fue identificado mediante qPCR con sondas TaqMan prediseñadas por Thermo Fisher Scientific en muestras de participantes con SDM y controles. Las condiciones de la reacción de genotipificación se muestran en las tablas 8 y 9. Los polimorfismos seleccionados y las sondas utilizadas se muestran en la tabla 10. La detección del genotipo se hizo con el *software* StepOne V2.1 del equipo StepOnePlus de Applied Biosystems.

7.2.5. Análisis estadístico de los resultados

Las variantes evaluadas fueron analizadas con tablas de contingencia y fórmulas empleadas en genética de poblaciones: análisis de frecuencias, *odds ratio* (OR) y equilibrio de Hardy – Weinberg (HWE). El análisis se realizó para evaluar la posible asociación de las variantes con el SDM, la IS, el SDM con base al sexo de los participantes y la IS con base al sexo de los participantes. Todos los análisis estadísticos hicieron con el *software* SPSS y solo se consideraron significativos los valores $P < 0.05$.

7.2.6. Predicción de miARNs

Para la predicción de los miARNs cuya regulación podría verse afectada por las variantes que mostraron asociación con las características estudiadas, se trabajó en la sección *Target Search* de la página principal de miRDB (<http://mirdb.org/mirdb/index.html>). La predicción se llevó a cabo al seleccionar al humano como la especie de interés y ARNm como tipo de envío. A continuación, se agregó la secuencia que comprende 50 pb río arriba y río abajo del SNP.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la amplificación por PCR del gen *β-globina* ⁴⁸.

Reactivo	Concentración	Volumen (μ l)
GoTaq	10X	6
<i>Primer forward</i>	50 μ M	0.25
<i>Primer reverse</i>	50 μ M	0.25
Agua libre de nucleasas	-	3.5
ADN	50 ng/ μ l	2

Tabla 3. Programa de temperaturas usado en la PCR de β -globina ⁴⁸.

Etapa	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Tiempo
Desnaturalización inicial	94	5 min
Desnaturalización	94	30 seg
30 ciclos: Alineamiento	57	30 seg
Extensión	72	2 min

Tabla 4. Condiciones de reacción para la retrotranscripción de ADNc total ⁴⁷.

Reactivo	Concentración	Volumen (μ l)
RT Buffer	10X	2
dNTP mix	25X	0.8
Random primers	10X	2
MultiScribe	50 U/ μ l	1
Agua libre de ARNasas	-	4.2
ARN	Variable	10

Tabla 5. Programa de temperaturas usado en la retrotranscripción de ADNc total.

Etapa	Temperatura (°C)	Tiempo (min)
1	25	10
2	37	120
3	85	5

Tabla 6. Condiciones de reacción para la amplificación por PCR de *GAPDH*.

Reactivo	Concentración	Volumen (µl)
GoTaq	10X	6
<i>Primer forward</i>	50 µM	0.25
<i>Primer reverse</i>	50 µM	0.25
Agua libre de nucleasas	-	3.5
ADN	Variable	10

Tabla 7. Programa de temperaturas usado en la PCR de *GAPDH*.

Etapa	Temperatura (°C)	Tiempo
Desnaturalización inicial	94	5 min
Desnaturalización	94	30 seg
30 ciclos:		
Alineamiento	60	30 seg
Extensión	72	1 min

Tabla 8. Condiciones de reacción para la genotipificación por qPCR con sondas TaqMan.

Reactivo	Concentración	Volumen (µl)
SensiFAST™ Probe Hi-ROX Kit (Meridian Bioscience)	2X	2.5
Sonda TaqMan Genotyping Assay	40X	0.25
ADN	5 ng/µl	2
Agua libre de nucleasas	-	0.25

Tabla 9. Programa de temperaturas utilizado en la genotipificación por qPCR con sondas TaqMan.

Etapa	Temperatura (°C)	Tiempo
1	95	3 min
2	95	10 seg
3	60	35 seg

Tabla 10. Polimorfismos seleccionados y sondas TaqMan utilizadas para su genotipificación por qPCR.

Polimorfismo	Gen	Posición (GRCh38.p13)	Sonda
rs244468: A>G	<i>ARHGAP26</i>	chr5: 143224856	C__11160015_20
rs712177: C>T	<i>ARHGAP26</i>	chr5: 142931944	C___3165533_1_
rs2276993: G>A	<i>ARHGAP26</i>	chr5: 142770637	C__15883099_10
rs1801018: T>C	<i>BCL2</i>	chr18: 63318646	C__11449823_10

Tabla 10. Cont.

Polimorfismo	Gen	Posición (GRCh38.p13)	Sonda
rs334558: G>A	<i>GSK3β</i>	chr3: 120094435	C___905680_10
rs3732361: A>G	<i>GSK3B</i>	chr3: 119823450	C__29860123_20
rs13094: T>G	<i>LPAR1</i>	chr9: 110874073	C___613576_10
rs15991: C>T	<i>LPAR1</i>	chr9: 110874099	C___1316798_10
rs470335: G>A	<i>MBP</i>	chr18: 76978801	C___3079290_30
rs470493: C>T	<i>MBP</i>	chr11: 406043	C___3079289_20
rs555895: T>G	<i>PTEN</i>	chr10: 87961150	C__26090702_10
rs7208282: C>T	<i>SKA2</i>	chr17: 59110434	C___446469_10
rs7208505: A>G	<i>SKA2</i>	chr17: 59110368	C_____23546_20
rs1062677: A>C	<i>SLC4A4</i>	chr4: 71567828	C___7660147_20
rs3775162: C>T	<i>SLC4A4</i>	chr4: 71531993	C__11209767_20

CAPÍTULO VIII: RESULTADOS

Esta tesis pertenece a una línea de investigación que busca generar un perfil de biomarcadores para evaluar la conducta suicida y prevenir el suicidio en pacientes psiquiátricos. De momento este perfil se compone principalmente por variantes genéticas y marcadores bioquímicos. En este proyecto se comenzó con la extracción de ARNm a partir de leucocitos de pacientes psiquiátricos y controles para evaluar un nuevo tipo de biomarcadores. La selección de las variantes a estudiar se enfocó principalmente en genes que se expresen en leucocitos y cerebro. En investigaciones futuras se determinará si existe una correlación entre las variantes asociadas con la conducta suicida y los cambios en la expresión génica de personas con trastornos psiquiátricos.

8.1. Análisis de los genes para su priorización

Se comenzó con la exploración de la información que se tiene de los 33 genes estudiados, en su uso como biomarcadores y el posible mecanismo implicado en las conductas suicidas (Tabla 11). Se encontró información de genes con amplia investigación y que participan en el correcto funcionamiento cognitivo, o bien en el metabolismo de los distintos fármacos administrados en la clínica para tratar la depresión y el suicidio. Casos de lo anterior son los genes *APOE*, *BCL2*, *FOXN3*, *GSK3 β* , *IL1*, *IL6*, *MAOB*, *MARCKS*, *MBP*, *PTEN*, *SAT1*, *SKA2*. En contraste, se encontró información de genes con poca exploración en la conducta suicida y con un gran potencial para encontrar biomarcadores, este es el caso de *AKT1S1*, *ALDH3A2*, *ARHGAP26*, *ATP6V0E1*, *CD164*, *CD24*, *CD47*, *GBP1*, *HTRA1*, *JUN*, *LHFP*, *LPAR1*, *PAFAH1B2*, *PCDH9*, *PGK1*, *PIK3R5*, *PKP4*, *PTK2*, *RECK*, *SLC4A4*, *SPTBN1*.

Con la información de Illumina bodyMap2 transcriptome y GTEx se registró la expresión de ARNm de los genes estudiados previamente en el proyecto “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” (Tabla 12).

De la base de datos Illumina bodyMap2 transcriptome se reportó la expresión en cerebro y en leucocitos. De la base de datos GTEx se registró la expresión en sangre completa y en regiones cerebrales asociadas previamente a la conducta suicida (amígdala, hipocampo e hipotálamo). Al provenir de dos experimentos de expresión distintos, los datos se complementaron, pero se manejaron de manera independiente.

En este análisis destacaron los genes *AKT1S1*, *ALDH3A2*, *ARHGAP26*, *ATP6V0E1*, *BCL2*, *CD164*, *CD24*, *CD47*, *FOXN3*, *GBP1*, *GSK3 β* , *MARCKS*, *MBP*, *PAFAH1B2*, *PGK1*, *PKP4*, *PTEN*, *SAT1*, *SKA2* y *SPTBN1* por contar con una expresión mayor a 1 RPKM en Illumina bodyMap2 transcriptome y a 1 TPM en GTEx (Tabla 12). A partir de estos genes se estudió la interacción de sus productos y los procesos biológicos en los que participan utilizando la herramienta bioinformática STRING (Figura 2 y Tabla 13 respectivamente).

Como se observa en la figura 2, de los 20 genes analizados solo 5 participan en alguna interacción. El gen *PTEN* registra coexpresión con *PGK1* y *GSK3β*, así como una interacción determinada experimentalmente con las proteínas codificadas por estos genes. El gen *AKT1S1* registra una interacción determinada experimentalmente con *GSK3β* y el gen *MBP* registra una coexpresión con *PTEN*.

En lo que respecta a los procesos biológicos en los que participan los 20 genes analizados previamente, solo se registraron aquellos procesos que podrían influir sobre la regulación de las emociones y estado de ánimo de una persona. En este apartado *PTEN* es el gen que registra más participación en procesos biológicos al verse involucrado en 23. A *PTEN* le sigue *GSK3β* con participación en 19 procesos biológicos y los genes *JUN* y *BCL2* con intervención en 17 procesos cada uno. Con menor participación registrada se encuentran los genes *CD47*, *CD24*, *FOXN3* y *PGJ1*, mientras que los genes restantes no muestran participación alguna en los registros de esta base de datos. Los procesos biológicos específicos en los que participa cada gen se pueden consultar en la tabla 13.

8.2. Selección de las variantes genéticas estudiadas

Una vez analizada la implicación de los genes en la conducta suicida (Tabla 11), la expresión (Tabla 12), interacción (Figura 2) y función biológica (Tabla 13), se hizo la selección de 8 genes y posterior selección de 16 variantes (Tabla 14). Las variantes se seleccionaron con base en los criterios descritos en la sección 7.2.4. Selección de genes y variantes con posible asociación al suicidio. Los genes priorizados y las variantes seleccionadas son:

ARHGAP26: gen seleccionado por contar con una expresión mayor a 1 RPKM en Illumina bodyMap2 transcriptome y a 1 TPM en GTEx (Tabla 12). En el estudio de variantes de Ovalle Carcaño⁴⁹, *ARHGAP26* es uno de los 5 genes que mostró mayor número de variantes en todas las cohortes estudiadas, lo que implica variantes asociadas al suicidio, a la ideación suicida y al trastorno psiquiátrico (TB y TDM). En este gen se exploraron las 54 variantes asociadas al suicidio y se seleccionaron los SNPs rs244468, rs712177 y la rs2276993 (Tabla 14).

BCL2: este gen se eligió por sus niveles de expresión en sangre y cerebro (Tabla 12); por su participación en 17 procesos biológicos con posible influencia en las emociones (Tabla 13) y por su importante función en la apoptosis, que le confiere un papel central en el desarrollo de la conducta suicida. Se ha encontrado que *BCL2* tiene un papel importante en la neurobiología de la depresión y el suicidio de manera directa y a través de la regulación de otras proteínas que influyen en la conducta suicida^{22,25,27,31,32,49-62}. Además, como indica el estudio de variantes de Ovalle Carcaño⁴⁹, *BCL2* es uno de los genes con mayor carga de variantes poco comunes en la cohorte de pacientes con depresión mayor. De este gen se exploraron 28 variantes y se seleccionó el SNP rs1801018 (Tabla 14).

GSK3β: ampliamente estudiado como biomarcador de la conducta suicida^{22,23,25,31,49,57,63-83}. Este gen se seleccionó por contar con una expresión mayor a 1 RPKM en Illumina bodyMap2 transcriptome y a 1 TPM en GTEx (Tabla 12), por participar en 19 procesos relacionados con la regulación de las emociones (Tabla 13) y porque los inhibidores específicos de *GSK3β* tienen efectos antidepresivos. Además, se ha sugerido que *GSK3β* participa en la patogenia del TDM^{57,67,68,71,80,83}.

GSK3β participa en la conducta de manera directa (se espera que *GSK3β* sea crucial para el funcionamiento del sistema nervioso central humano ⁸⁰), e indirecta (influye sobre la regulación de otros genes implicados en el tratamiento de la depresión y las conductas suicidas ²⁵). Para su estudio genético se seleccionaron las variantes rs334558 y rs3732361 (Tabla 14).

LPAR1: gen seleccionado por su gran potencial como biomarcador para predecir la conducta suicida. Pese a la limitada exploración que se ha hecho de este gen para este fin, se ha encontrado que es modulado por la clozapina, un medicamento que se usa actualmente en la práctica clínica para tratar las tendencias suicidas ²². A partir de las 13 variantes obtenidas del estudio de Ovalle Carcaño ⁴⁹, se seleccionaron los SNPs rs13094 y rs15991 (Tabla 14).

MBP: seleccionado por su expresión en sangre y cerebro (Tabla 12), por su interacción con otros genes con potencial asociación al suicidio (Figura 2) y por su potencial para encontrar biomarcadores debido a su importante función en el sistema nervioso central ⁸⁴. Pese a su poca exploración como biomarcador de la conducta suicida, se encontró que es uno de los principales genes expresados en personas que completaron el suicidio ³⁴. Además, es uno de los cinco genes con mayor número de variantes identificadas en todas las cohortes del estudio de secuenciación de exoma dirigido en personas que fallecieron por suicidio ⁴⁹. De este gen se seleccionaron las variantes rs470335 y rs470493 (Tabla 14).

PTEN: seleccionado por su expresión en sangre y cerebro (Tabla 12), por su coexpresión con *PGK1* y *GSK3β*, así como una interacción determinada experimentalmente con las proteínas codificadas por estos genes (Figura 2) y por ser el gen involucrado en un mayor número de procesos biológicos (Tabla 13). *PTEN* tiene un importante rol de fosfatasa que actúa en distintas vías que se han visto implicadas en la conducta suicida, donde se han encontrado posibles biomarcadores a nivel genético y epigenético ^{22,25,32,34,36,52,56,85}. Se ha observado que la expresión de este gen aumenta en sangre de personas con tendencias suicidas, así como en cerebro de personas que murieron por suicidio. También se ha encontrado su incremento en la amígdala y su disminución en la corteza prefrontal de ratones sometidos a estrés ³². La variante de este gen seleccionada para estudiar en este proyecto fue: rs555895 (Tabla 14).

SKA2: Seleccionado por contar con una expresión mayor a 1 RPKM en Illumina bodyMap2 transcriptome y a 1 TPM en GTEx (Tabla 12). Este gen es indispensable para el ciclo celular y la proliferación, así como para la integridad de otras vías de señalización que pueden verse afectadas por los miARN que residen en este gen. Los reportes indican que los cambios en su expresión génica y de su metilación constituyen posibles biomarcadores de diagnóstico para distintos trastornos psiquiátricos y conductas suicidas ^{17,22,31,33,34,49,86–110}. Del gen *SKA2* se seleccionaron las variantes rs7208282 y rs7208505 (Tabla 14).

SLC4A4: gen con poca exploración en suicidio. Mostró ser el mejor biomarcador individual para predecir la IS y hospitalizaciones en la investigación de Niculescu *et al.*, 2015 ³⁴. *SLC4A4* participa en la regulación del pH en el espacio extracelular del cerebro y ha mostrado un gran potencial como biomarcador de la conducta suicida ^{22,34,49,111–113}. En el estudio de Ovalle Carcaño ⁴⁹, *SLC4A4* es de los genes con mayor cantidad de variantes en el grupo de suicidio. De este gen se seleccionaron las variantes rs1062677 y rs3775162 (Tabla 14).

Tabla 11. Antecedentes de la búsqueda de biomarcadores de la conducta suicida en los genes estudiados.

Gen	Publicaciones*	Hallazgos como biomarcador de la conducta suicida
<i>AKT1S1</i>	4	Este gen cumple una función crítica en la fisiología cerebral durante el estrés y en la patogénesis del TDM. Los biomarcadores se han centrado en miARNs que podrían estar inhibiendo la expresión del gen.
<i>ALDH3A2</i>	5	Con estudios enfocados en su papel en la etiología del TDM, su exploración como biomarcador de la conducta suicida ha sido poco abordado.
<i>APOE</i>	17	Gen que ha despertado gran interés como biomarcador. Los niveles de ApoE en líquido cefalorraquídeo y plasma se han asociado con muerte por suicidio. De manera similar, las isoformas de ApoE se han relacionado con enfermedades neurodegenerativas y una disminución del reciclaje y redistribución del colesterol en el sistema nervioso central. Un estudio en población mexicana encontró que los portadores de ApoE4 tienen 4.92 veces más probabilidades de morir por suicidio en comparación con los individuos que no portan este alelo (González-Castro <i>et al.</i> , 2021).
<i>ARHGAP26</i>	1	Con poca exploración como biomarcador, se han encontrado variantes asociadas al suicidio, a la IS y al trastorno psiquiátrico (TB y TDM).
<i>ATP6V0E1</i>	3	Gen que ha mostrado potencial como biomarcador para prevenir el suicidio en personas con TB.
<i>BCL2</i>	14	Distintos estudios indican su asociación a la neurobiología de la depresión y el suicidio. Los biomarcadores epigenéticos son los más prometedores. Es un potencial biomarcador para predecir el intento de suicidio en mujeres.
<i>CD164</i>	2	Con pocos estudios en conducta suicida. Este gen es modulado por la clozapina, uno de los medicamentos usados clínicamente para tratar el suicidio.
<i>CD24</i>	2	Es un potencial biomarcador asociado a protección durante el estado suicida de pacientes con TB.

ARNm, ARN mensajero; IS, ideación suicida; miARN, micro ARN; TDM, trastorno depresivo mayor.

* Los artículos revisados se pueden consultar en el anexo 12.

Tabla 11. Cont.

Gen	Publicaciones*	Hallazgos como biomarcador de la conducta suicida
<i>CD47</i>	3	Gen modulado por medicamentos utilizados para tratar la depresión, particularmente el litio y los ácidos grasos nutraceuticos omega-3. Se ha encontrado que es un biomarcador con potencial para rastrear y predecir la depresión.
<i>FOXN3</i>	8	Muy estudiado como biomarcador, los principales hallazgos muestran evidencia de asociación genética con distintas tendencias suicidas. También se ha encontrado un aumento en la expresión del ARNm de <i>FOXN3</i> en el cerebro de personas que fallecieron por suicidio.
<i>GBP1</i>	5	Poco explorado en suicidio, es un gen que se ha relacionado a trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia.
<i>GSK3β</i>	26	Ampliamente estudiado como biomarcador de la conducta suicida. Se han encontrado biomarcadores prometedores a nivel genético, epigenético y sérico. Este gen participa en la patogenia del TDM y es un objetivo y/o modificador de la acción de antidepresivos.
<i>HTRA1</i>	2	Con muy poca investigación como biomarcador. Un estudio enfocado en mujeres indica que este gen es el mejor predictor de riesgo para futuras hospitalizaciones por tendencias suicidas.
<i>IL1β</i>	36	Explorados principalmente como biomarcadores proinflamatorios asociados con la depresión, las citocinas <i>IL1β</i> e <i>IL6</i> también se han investigado ampliamente como biomarcadores de la conducta suicida. La investigación sugiere una estrecha conexión entre los sistemas nervioso e inmunológico. Las citocinas son sintetizadas por células inmunitarias en la sangre y tejidos periféricos, y por células gliales en el sistema nervioso central. La evidencia sugiere que la barrera hematoencefálica es permeable a las citocinas y a las células inmunitarias. Citocinas como <i>IL1β</i> , <i>TNF-α</i> e <i>IFN-γ</i> parecen contribuir a la fisiopatología de la depresión al activar la recaptación de monoaminas, estimular el eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical y disminuir la producción de serotonina debido al aumento en la actividad de la indolamina-2,3 dioxigenasa. Se ha demostrado que varios antidepresivos eficaces, como la amitriptilina y la mirtazapina, aumentan la producción de citocinas. Los principales marcadores inflamatorios estudiados en la conducta suicida incluyen a las interleucinas <i>IL1β</i> , <i>IL2</i> , <i>IL4</i> , <i>IL6</i> , <i>IL8</i> , <i>IL10</i> e <i>IL13</i> (Sudol y Mann., 2017).
<i>IL6</i>	41	

ARNm, ARN mensajero; IS, ideación suicida; miARN, micro ARN; TDM, trastorno depresivo mayor.

* Los artículos revisados se pueden consultar en el anexo 12.

Tabla 11. Cont.

Gen	Publicaciones*	Hallazgos como biomarcador de la conducta suicida
<i>JUN</i>	5	Con poca exploración en la conducta suicida. Se ha encontrado que <i>JUN</i> es un biomarcador prometedor para la predicción de la IS y la respuesta al litio.
<i>LHFP</i>	4	Poca exploración como biomarcador para la conducta suicida. Este gen tiene potencial como predictor de tendencias suicidas en hombres con depresión. También se ha encontrado que es modulado por la clozapina, medicamento utilizado para tratar las tendencias suicidas.
<i>LPAR1</i>	3	Gen modulado por la clozapina y por los ácidos grasos omega 3, ambos usados como medicamentos para tratar el suicidio.
<i>MAOB</i>	14	Posible biomarcador para detectar tendencias suicidas. También ha sido explorado como biomarcador de la depresión y el trastorno de estrés postraumático.
<i>MARCKS</i>	20	Ampliamente estudiado como biomarcador de suicidio. Podría funcionar para predecir hospitalizaciones por tendencias suicidas.
<i>MBP</i>	8	Gen que destaca por su potencial en la predicción clínica del suicidio. También ha sido explorado como biomarcador del TDM.
<i>PAFAH1B2</i>	2	Gen con poca exploración como biomarcador de la conducta suicida. Un estudio indica que podría funcionar como un biomarcador con potencial asociación al suicidio.
<i>PCDH9</i>	3	Gen con poca exploración en la conducta suicida. Recién comienza a estudiarse su papel en la depresión.
<i>PGK1</i>	3	Gen modulado por medicamentos actualmente en uso clínico para tratar la tendencia suicida, particularmente el litio. Con poca exploración como biomarcador de la conducta suicida.
<i>PIK3R5</i>	2	Con pocos estudios como biomarcador de la conducta suicida. Ha despertado interés debido a su función en los ciclos de sueño-vigilia, así como en la regulación del estado de ánimo.
<i>PKP4</i>	1	Con poca información respecto a su uso como biomarcador de la conducta suicida, se ha encontrado que este gen podría estar involucrado en el TB y/o en la esquizofrenia.

ARNm, ARN mensajero; IS, ideación suicida; miARN, micro ARN; TDM, trastorno depresivo mayor.

* Los artículos revisados se pueden consultar en el anexo 12.

Tabla 11. Cont.

Gen	Publicaciones*	Hallazgos como biomarcador de la conducta suicida
<i>PTEN</i>	12	Gen con papel importante en la conducta suicida debido a su función fosfatasa en cerebro y sangre. Los cambios en la expresión de este gen podrían usarse como biomarcadores de un estado suicida alto y podrían predecir hospitalizaciones por tendencias suicidas.
<i>PTK2</i>	5	Gen regulado al alza en el cuerpo estriado del cerebro de sujetos deprimidos. La búsqueda de biomarcadores se ha centrado en miARNs.
<i>RECK</i>	2	Exploración limitada en las conductas suicidas. Existe un reporte que indica la capacidad predictiva de la conducta suicida en personas con trastorno bipolar.
<i>SAT1</i>	38	Exploración muy amplia como biomarcador de la conducta suicida. La expresión de este gen se encuentra alterada en la corteza de personas que murieron por suicidio. También existe evidencia de control epigenético a través de microARNs y la metilación de la región promotora de SAT1.
<i>SKA2</i>	31	Gen muy estudiado como biomarcador de la conducta suicida. Su función se ha visto implicada en la señalización del receptor de glucocorticoides. Se han identificado alteraciones epigenéticas y microARNs que pueden utilizarse como biomarcadores.
<i>SLC4A4</i>	6	Gen con poca exploración como biomarcador de la conducta suicida. Ha mostrado ser un potencial biomarcador para predecir la IS y hospitalizaciones por intentos de suicidio en distintos trastornos psiquiátricos.
<i>SPTBN1</i>	5	Con poca exploración, un estudio reporta que este gen es un potencial biomarcador para determinar conductas suicidas en hombres con trastorno bipolar.

ARNm, ARN mensajero; IS, ideación suicida; miARN, micro ARN; TDM, trastorno depresivo mayor.

* Los artículos revisados se pueden consultar en el anexo 12.

Tabla 12. Niveles de expresión de ARNm reportados para los genes estudiados en las bases de datos Illumina bodyMap2 transcriptome y GTEX.

Gen	Illumina bodyMap2 transcriptome (RPKM)		GTEX (TPM)			
	Cerebro	Leucocitos	Amígdala	Hipocampo	Hipotálamo	Sangre completa
<i>AKT1S1*</i>	3.13	2.89	10.76	11.47	13.25	7.96
<i>ALDH3A2*</i>	7.72	6.70	14.07	16.28	16.50	4.43
<i>APOE</i>	85.89	< 0.01	1155.00	611.90	954.10	2.77
<i>ARHGAP26*</i>	6.03	8.94	5.09	4.73	5.82	27.11
<i>ATP6V0E1*</i>	31.06	146.22	45.20	41.27	64.41	304.00
<i>BCL2*</i>	2.64	9.08	4.23	2.76	3.98	1.83
<i>CD164*</i>	24.07	124.51	27.87	29.36	47.80	81.86
<i>CD24*</i>	4.38	3.43	8.70	22.76	12.91	19.37
<i>CD47*</i>	32.01	29.20	19.19	21.18	25.69	13.12
<i>FOXN3*</i>	5.66	20.37	4.72	4.08	4.59	7.48
<i>GBP1*</i>	2.96	24.50	2.37	2.61	3.28	6.81
<i>GSK3B*</i>	10.90	10.87	9.28	9.94	15.05	8.86
<i>HTRA1</i>	89.44	< 0.01	265.10	220.90	184.00	2.19
<i>IL1B</i>	1.26	17.56	0.87	0.72	1.23	24.53
<i>IL6</i>	0.16	0.09	0.61	0.55	0.89	0.16
<i>JUN</i>	!	!	49.60	49.41	47.69	27.05
<i>LHFP</i>	14.64	< 0.01	27.57	27.49	35.48	0.53
<i>LPAR1</i>	23.79	4.30	101.20	119.80	61.17	0.50
<i>MAOB</i>	36.65	< 0.01	55.18	48.55	119.60	0.38

RPKM, secuencias por kilobase de transcrito por millón de secuencias mapeadas; TPM, transcritos por millón.

Los valores mostrados fueron ajustados a mínimo tres cifras significativas respecto a los valores presentes en las bases de datos de Illumina bodyMap 2 transcriptome y GTEX.

* Genes que reportan en sangre y cerebro una expresión mayor a 1 RPKM y a 1 TPM en las bases de datos de Illumina bodyMap 2 transcriptome y GTEX respectivamente.

! No cuenta con reporte de expresión en la base de datos de Illumina bodyMap2 transcriptome.

Tabla 12. Cont.

Gen	Illumina bodyMap2 transcriptome (RPKM)		GTEx (TPM)			
	Cerebro	Leucocitos	Amígdala	Hipocampo	Hipotálamo	Sangre completa
<i>MARCKS*</i>	31.11	29.19	74.61	50.46	97.48	51.91
<i>MBP*</i>	501.18	31.46	922.80	1477.00	875.00	16.21
<i>PAFAH1B2*</i>	18.29	11.53	19.29	20.00	30.62	12.52
<i>PCDH9</i>	13.50	0.42	6.10	6.26	5.30	0.05
<i>PGK1*</i>	102.43	148.47	46.48	39.87	64.35	235.70
<i>PIK3R5</i>	0.29	20.55	0.74	0.80	1.04	59.93
<i>PKP4*</i>	15.07	1.45	70.00	87.58	60.34	2.06
<i>PTEN*</i>	6.87	19.84	9.74	9.17	12.31	40.27
<i>PTK2</i>	18.76	1.79	16.79	20.49	16.02	0.47
<i>RECK</i>	1.69	2.83	2.45	3.21	2.70	0.63
<i>SAT1*</i>	66.99	143.14	104.50	103.70	110.90	793.10
<i>SKA2*</i>	10.59	4.41	21.39	18.87	26.02	2.10
<i>SLC4A4</i>	12.14	0.60	16.05	9.07	10.22	0.13
<i>SPTBN1*</i>	46.54	7.05	117.30	103.10	98.46	3.46

RPKM, secuencias por kilobase de transcrito por millón de secuencias mapeadas; TPM, transcritos por millón.

Los valores mostrados fueron ajustados a mínimo tres cifras significativas respecto a los valores presentes en las bases de datos de Illumina bodyMap 2 transcriptome y GTEx.

* Genes que reportan en sangre y cerebro una expresión mayor a 1 RPKM y a 1 TPM en las bases de datos de Illumina bodyMap 2 transcriptome y GTEx respectivamente.

! No cuenta con reporte de expresión en la base de datos de Illumina bodyMap2 transcriptome.

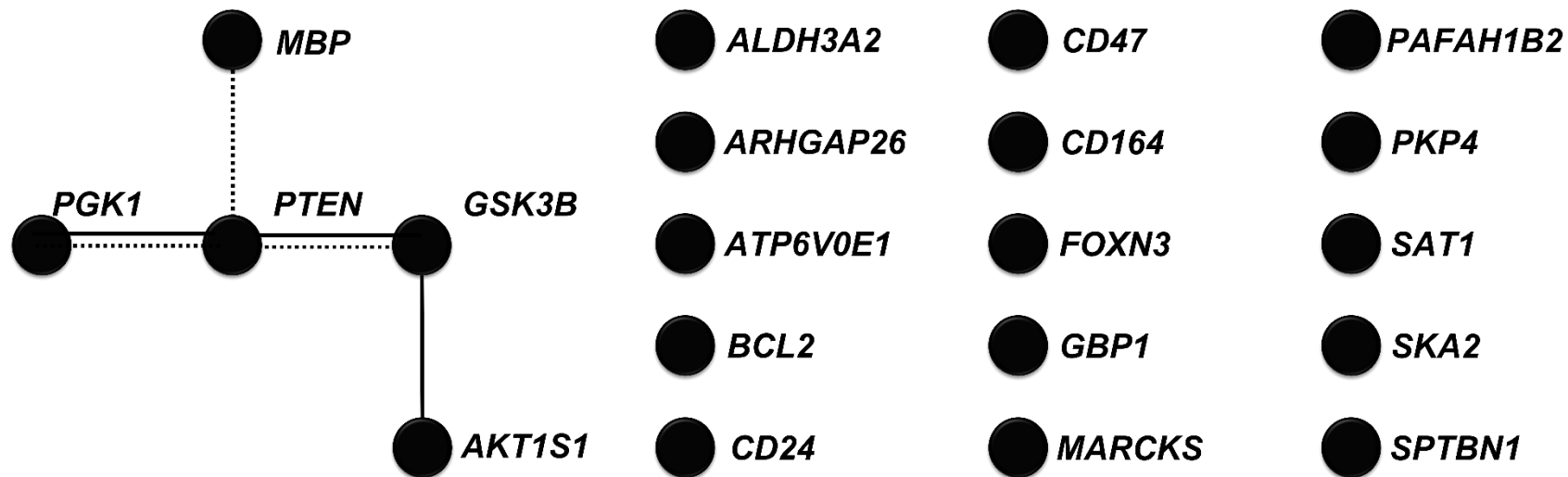


Figura 2. Interacción entre las proteínas codificadas por los 20 genes priorizados por su sitio de expresión. Se muestra un esquema con la interacción determinada experimentalmente (línea sólida) y la coexpresión (línea punto redondo) entre los genes priorizados previamente por su expresión en tejido cerebral y leucocitos. Los datos de las interacciones fueron obtenidos con la herramienta bioinformática STRING (<https://string-db.org/>).

Tabla 13. Procesos biológicos con posible influencia en la regulación de las emociones en los que participa cada gen con posible asociación al suicidio.

Gen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	Total	
<i>PTEN</i>	■	■				■	■	■			■	■	■	■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	23	
<i>GSK3B</i>					■		■	■		■			■	■			■	■	■	■	■	■	■						■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	19
<i>BCL2</i>		■	■	■	■		■						■	■		■	■	■	■	■	■	■		■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	17
<i>JUN</i>		■	■	■					■				■	■		■	■	■	■	■	■	■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	17
<i>CD47</i>		■											■	■			■	■	■	■	■		■				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	7
<i>CD24</i>																							■					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	4
<i>FOXN3</i>																																						1	
<i>PGK1</i>																																						1	
<i>AKT1S1</i>																																						0	
<i>ALDH3A2</i>																																						0	
<i>ARHGAP26</i>																																						0	
<i>ATP6V0E1</i>																																						0	
<i>CD164</i>																																						0	
<i>GBP1</i>																																						0	
<i>MARCKS</i>																																						0	
<i>MBP</i>																																						0	
<i>PAFAH1B2</i>																																						0	
<i>PKP4</i>																																						0	
<i>SAT1</i>																																						0	
<i>SKA2</i>																																						0	
<i>SPTBN1</i>																																						0	

1. Regulación negativa del desarrollo de la columna dendrítica, 2. Regulación negativa de la fagocitosis, 3. Liberación del citocromo C en la mitocondria, 4. Regeneración de axones, 5. Vía de señalización apoptótica extrínseca en ausencia de ligando, 6. Regulación negativa de la organización de la sinapsis, 7. Regulación del proceso apoptótico de células mieloides, 8. Organización de proyección de neuronas, 9. Activación de células gliales, 10. Regulación de la potenciación sináptica a largo plazo, 11. Regulación de la fagocitosis, 12. Regulación negativa de transmisión sináptica, 13. Regulación positiva de la muerte neuronal, 14. Ritmo circadiano, 15. Regulación positiva de la respuesta inflamatoria, 16. Regulación negativa del proceso apoptótico neuronal, 17. Regulación negativa de la muerte neuronal, 18. Regulación del desarrollo de las dendritas, 19. Regulación negativa de la neurogénesis, 20. Regulación de la axonogénesis, 21. Regulación de la plasticidad sináptica, 22. Regulación negativa de la diferenciación neuronal, 23. Memoria o aprendizaje, 24. Regulación de la respuesta inflamatoria, 25. Regulación positiva de la neurogénesis, 26. Modulación de la transmisión sináptica química, 27. Desarrollo de la proyección de neuronas, 28. Regulación de la respuesta inmune, 29. Respuesta inflamatoria, 30. Proceso apoptótico, 31. Regulación positiva del proceso apoptótico, 32. Regulación de la neurogénesis, 33. Comportamiento, 34. Regulación positiva del proceso del sistema inmunológico, 35. Regulación de la respuesta al estrés, 36. Generación de neuronas, 37. Respuesta celular al estrés. La descripción de cada vía se puede consultar en el anexo 7.

Tabla 14. Variantes seleccionadas para el estudio de asociación con la conducta suicida.

Variante ID	Gen	Cromosoma (posición GRCh38/hg38)	Cambio (variante)	MAF	Consecuencia	Significancia clínica	Puntaje CADD-PHRED
rs244468	<i>ARHGAP26</i>	5 (143224856 - 143224856)	A > G	0.44	Variante río abajo del gen. Variante en la región 3' UTR. Variante en exón no codificante.	Sin reporte	0.047
rs712177	<i>ARHGAP26</i>	5 (143224856 - 143224856)	C > T	0.34	Variante en intrón.	Sin reporte	4.560
rs2276993	<i>ARHGAP26</i>	5 (142770637 - 142770637)	G > A	0.22	Variante río arriba del gen. Variante en la región 5' UTR. Variante en región regulatoria.	Sin reporte	19.220
rs1801018	<i>BCL2</i>	18 (63318646 - 63318646)	C > T	0.24	Variante sinónima. Variante en región regulatoria.	Sin reporte	10.290
rs334558	<i>GSK3β</i>	3 (120094435 - 120094435)	A > G	0.40	Variante en intrón. Variante río arriba del gen. Variante en la región 5' UTR. Variante en región regulatoria.	Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Trastorno bipolar. Demencia presenil. Depresión mental. Trastorno depresivo. Esquizofrenia.	19.510
rs3732361	<i>GSK3β</i>	3 (119823450 - 119823450)	A > G	0.44	Variante río abajo del gen. Variante en la región 3' UTR.	Sin reporte	5.920
rs13094	<i>LPAR1</i>	9 (110874073 - 110874073)	T > G	0.45	Variante río abajo del gen. Variante en la región 3' UTR.	Sin reporte	12.460
rs15991	<i>LPAR1</i>	9 (110874099 - 110874099)	C > T	0.29	Variante río abajo del gen. Variante en la región 3' UTR.	Sin reporte	1.818

3' UTR, región 3' no traducida; 5' UTR, región 5' no traducida.

Tabla 14. Cont.

Variante ID	Gen	Cromosoma (posición GRCh38/hg38)	Cambio (variante)	MAF	Consecuencia	Significancia clínica	Puntaje CADD-PHRED
rs470335	<i>MBP</i>	18 (76978801 - 76978801)	G > A	0.22	Variante río abajo del gen. Variante río arriba del gen. Variante en exón no codificante.	Sin reporte	0.121
rs470493	<i>MBP</i>	18 (76978824 - 76978824)	C > T	0.22	Variante río abajo del gen. Variante río arriba del gen. Variante en exón no codificante.	Sin reporte	1.870
rs555895	<i>PTEN</i>	10 (87961150 - 87961150)	T > G	0.43	Variante en intrón. Variante en la región 3' UTR. Variante en región regulatoria.	Sin reporte	0.601
rs7208282	<i>SKA2</i>	17 (59110434 - 59110434)	C > T	0.29	Variante en intrón. Variante río abajo del gen. Variante río arriba del gen. Variante en la región 3' UTR	Sin reporte	3.167
rs7208505	<i>SKA2</i>	17 (59110368 - 59110368)	A > G	0.41	Variante en intrón. Variante río abajo del gen. Variante río arriba del gen. Variante en la región 3' UTR	Síntomas depresivos. Trastorno de estrés postraumático.	1.615
rs1062677	<i>SLC4A4</i>	4 (71567828 - 71567828)	A > C	0.17	Variante en la región 3' UTR Variante en región regulatoria. Variante con cambio de sentido	Sin reporte	21.600
rs3775162	<i>SLC4A4</i>	4 (71531993 - 71531993)	C > T	0.37	Variante en intrón.	Sin reporte	1.909

3' UTR, región 3' no traducida; 5' UTR, región 5' no traducida.

8.3. Asociación de variantes con la conducta suicida

8.3.1. Características de la población estudiada

Para el ensayo de genotipificación se contó con dos grupos de estudio, uno de participantes con SDM y uno de controles. El grupo de pacientes con SDM se conformó por un total de 114 muestras, en su mayoría de mujeres (Tabla 15). En el grupo de controles se contó con un total de 149 muestras (Tabla 16).

Tabla 15. Características de las muestras de participantes con síndrome depresivo mayor usadas para el estudio de asociación.

	N	Promedio de edad	Diagnostico		Ideación suicida (IS)		IS (por trastorno psiquiátrico)			
			DM	TB	Sin IS	Con IS	Sin IS-DM	IS-DM	Sin IS-TB	IS-TB
Mujeres	79	35	23	56	22	57	11	12	11	45
Hombres	35	33	12	23	16	19	5	7	11	12
Total	114	34	35	79	38	76	16	19	22	57

DM, depresión mayor; N, número de muestras; TB, trastorno bipolar.

Tabla 16. Muestras de controles utilizadas para el estudio de asociación.

	Número de muestras	Promedio de edad
Mujeres	78	30
Hombres	71	29
Total	149	30

8.3.2. Evaluación de la asociación de las variantes con el síndrome depresivo mayor

La población de participantes con enfermedades psiquiátricas está conformada por personas con TB y TDM. De este conjunto de participantes, todas las personas reclutadas presentaron SDM al momento de la toma de muestra, por lo que, la primera asociación que se estudió fue si estas variantes influyen sobre la susceptibilidad de los participantes a este síndrome (Tabla 17).

De este primer análisis se encontró que solo la variante rs1801018 del gen *BCL2* cumplió con los requisitos buscados: una diferencia significativa ($P < 0.05$) entre el grupo control, cuya distribución de los genotipos se encuentra bajo el equilibrio de Hardy-Weinberg, y el grupo de pacientes, cuya distribución de los genotipos se encuentra en desequilibrio Hardy-Weinberg (Tabla 17). Este resultado se obtuvo al contrastar la distribución de los genotipos entre participantes y controles. En los participantes con SDM se observó una distribución menor de los homocigotos C/C con relación a los heterocigotos y los homocigotos para el alelo T, esto respecto a la distribución observada en los controles. El análisis del *odds ratio* (OR < 1, factor de protección; = 1, sin efecto y > 1, factor de riesgo) de esta variante, menor a 1 y dentro del intervalo de confianza calculado, indica que el genotipo C/C

podría estar asociado con un posible efecto protector ante el SDM en las personas con TB y TDM (OR = 0.34; Intervalo de confianza (CI): 0.14 – 0.84).

Aunque no se encontró una asociación en las variantes restantes, se espera que esto cambie al incrementar el número de muestras, ya que en algunos casos como el de la variante rs244468 del gen *ARHGAP26*, se observa que la distribución del genotipo homocigoto para el alelo variante G ($P = 0.06$) y la diferencia en la frecuencia alélica ($P = 0.06$), se acercan a una diferencia significativa entre lo observado en pacientes con SDM y controles (Tabla 17).

A continuación, se hizo el análisis de la asociación de las variantes con el SDM en cada sexo (Tablas 18 y 19). Esto implicó una estratificación que mostró resultados interesantes:

Al estudiar la asociación de las variantes con el SDM en el sexo femenino (Tabla 18) se encontró que la variante rs244468 del gen *ARHGAP26* tiene un posible efecto protector contra el SDM en las mujeres con TB y TDM con el genotipo A/G (HWE < 0.5; OR = 0.41; CI: 0.17 – 0.97; $P = 0.04$). Como se mencionó previamente en el análisis de asociación con el SDM en la población general, se observó una asociación cercana a la significancia de esta variante, por lo que, es necesario incrementar el número de muestra estudiado para determinar si este potencial efecto protector es exclusiva de la población femenina.

En las mujeres la variante rs1801018 del gen *BCL2* mostró nuevamente una diferencia significativa ($P < 0.05$) en el HWE entre pacientes y controles, pero no se encontró una asociación significativa con el genotipo, por lo que es necesario un análisis con un número muestral mayor. Lo mismo se requiere para las variantes rs470335 y rs470493 del gen *MBP*, así como la variante rs1062677 del gen *SLC4A4*, que, a pesar de mostrar una asociación significativa en genotipo, el HWE se mantiene estable entre controles y pacientes (Tabla 18).

En el análisis de asociación con el SDM en hombres (Tabla 19), se observó nuevamente el posible efecto protector para los homocigotos a la variante rs1801018 del gen *BCL2* (HWE < 0.05; OR = 0.06; CI: 0.00 – 1.01; $P = 0.01$). Además, en este grupo las variantes rs555895 y rs7208505 de los genes *PTEN* y *SKA2* respectivamente, mostraron asociación con el genotipo y la diferencia en la frecuencia alélica, no obstante, no se alcanzó a observar una diferencia significativa en el HWE, por lo que se requiere incrementar el número de muestras de participantes masculinos y obtener un panorama más completo de la distribución de los genotipos en esta población.

8.3.3. Evaluación de la asociación de las variantes con la ideación suicida

El segundo análisis de asociación que se realizó fue para determinar si las variantes estudiadas influyen en la IS (Tabla 20). Se contrastó la distribución del genotipo en los participantes con trastorno psiquiátrico e IS contra el de los pacientes psiquiátricos sin IS y controles. No se encontró ninguna variante asociada con la IS. Aunque la variante rs244468 mostró una diferencia significativa para el genotipo homocigoto G/G ($P = 0.04$), en el número total de participantes con trastorno psiquiátrico e IS no se observó una diferencia significativa en el HWE respecto a los participantes con trastorno psiquiátrico sin IS y controles. En contraste, aunque la variante rs1801018 muestra una diferencia significativa en el HWE ($P < 0.05$) entre participantes con IS respecto a los participantes sin IS, no se observó una diferencia significativa en la distribución de los genotipos.

Al estratificar y hacer el análisis de asociación en el grupo de mujeres y hombres (Tablas 21 y 22 respectivamente), tampoco se observó asociación de las variantes estudiadas con la IS.

8.3.4. Evaluación de la asociación de las variantes con el trastorno bipolar

En la evaluación de la asociación con el TB (Tabla 23) se observó una asociación de la variante rs1801018 (HWE < 0.05; OR = 0.19; CI: 0.05 – 0.69; $P = 0.01$). Esta variante también aparece asociada en participantes con SDM al ser comparados contra controles y al ser estratificados en hombres. Al igual que con el SDM, esta variante está asociada con un posible efecto protector contra el TB en los participantes con el genotipo C/C.

El efecto protector de la variante rs1801018 se observa nuevamente en la estratificación en mujeres (Tabla 24; HWE < 0.05; OR = 0.25; CI: 0.06 – 1.02; $P = 0.04$) y en hombres (Tabla 25; HWE < 0.05; OR = 0.10; CI: 0.01 – 1.91; $P = 0.04$).

8.3.5. Evaluación de la asociación de las variantes con el trastorno depresivo mayor

Al estudiar la asociación de las variantes con el TDM (Tabla 26) se encontró que el SNP rs7208282 del gen *SKA2* es un posible factor de riesgo del TDM en las personas con el genotipo T/T (HWE < 0.05; OR = 8.27; CI: 2.84 – 24.07; $P < 0.01$). En lo que respecta a las demás variantes no se encontró otra asociación para este grupo.

Al realizar el análisis de asociación por sexos, en las mujeres (Tabla 27) no se encontró asociación con ninguna variante, mientras que en hombres (Tabla 28) se encontró un posible efecto protector en los participantes con TDM heterocigotos para la variante 555895 del gen *PTEN* (HWE < 0.05; OR = 0.16; CI: 0.03 – 0.92; $P = 0.02$).

Tabla 17. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	SDM	114	33 (28.94)	56 (49.12)	25 (21.93)	0.70 (0.38 – 1.31)*	0.27*	122 (53.51)	106 (46.49)	0.06
		Controles	132	27 (20.45)	65 (49.24)	40 (30.30)	0.51 (0.25 – 1.04)**	0.06**	119 (45.07)	145 (54.92)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	SDM	114	29 (25.44)	54 (47.37)	31 (27.19)	0.78 (0.24 – 1.44)*	0.43*	112 (49.12)	116 (50.88)	0.72
		Controles	143	31 (21.68)	74 (51.75)	38 (26.57)	0.87 (0.44 – 1.74)**	0.70**	136 (47.55)	150 (52.45)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	SDM	113	80 (70.80)	32 (28.32)	1 (0.88)	1.15 (0.66 – 2.02)*	0.62*	192 (84.96)	34 (15.04)	0.64
		Controles	142	101 (71.13)	35 (24.65)	6 (4.22)	0.21 (0.02 – 1.78)**	0.12**	237 (83.45)	47 (16.55)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	SDM	113	36 (31.86)	69 (61.06)	8 (7.08)	1.09 (0.63 – 1.90) *	0.76*	141 (62.39)	85 (37.61)	0.09
		Controles	140	41 (29.28)	72 (51.43)	27 (19.28)	0.34 (0.14 – 0.84) **	0.02**	154 (55.00)	126 (45.00)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	SDM	112	17 (15.18)	47 (41.96)	48 (42.86)	1.11 (0.52 – 2.36)*	0.79*	81 (36.00)	143 (64.00)	0.51
		Controles	135	20 (14.81)	50 (37.04)	65 (48.15)	0.87 (0.41 – 1.83)**	0.71**	90 (33.33)	180 (66.67)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	SDM	114	17 (14.91)	60 (52.63)	37 (32.46)	1.67 (0.82 – 3.39)*	0.15*	94 (41.23)	134 (58.77)	0.72
		Controles	140	27 (19.28)	57 (40.71)	56 (40.00)	1.05 (0.50 – 2.19)**	0.90**	111 (39.64)	169 (60.36)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 17. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	SDM	111	23 (20.72)	59 (53.15)	29 (26.13)	1.30 (0.69 – 2.45)*	0.41*	105 (47.30)	117 (52.70)	0.98
		Controles	143	34 (23.78)	67 (46.85)	42 (29.37)	1.02 (0.50 – 2.08)**	0.95**	135 (47.20)	151 (52.80)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	SDM	114	51 (44.74)	49 (42.98)	14 (12.28)	0.69 (0.41 – 1.17)*	0.17*	151 (66.23)	77 (33.77)	0.67
		Controles	142	54 (38.03)	75 (52.82)	13 (9.15)	1.14 (0.49 – 2.66)**	0.76**	183 (64.44)	101 (35.56)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	SDM	114	55 (48.24)	51 (44.74)	8 (7.02)	1.62 (0.96 – 2.73)*	0.07*	161 (70.61)	67 (29.38)	0.18
		Controles	139	82 (58.99)	47 (33.81)	10 (7.19)	1.19 (0.44 – 3.21)**	0.73**	211 (75.90)	67 (24.10)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	SDM	110	53 (48.18)	50 (45.45)	7 (6.36)	1.55 (0.92 – 2.63)*	0.10*	156 (70.91)	64 (29.09)	0.29
		Controles	137	79 (57.66)	48 (35.04)	10 (7.30)	1.04 (0.37 – 2.91)**	0.93**	206 (75.18)	68 (24.82)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	SDM	113	40 (35.40)	48 (42.48)	25 (22.12)	0.64 (0.36 – 1.15)*	0.13*	128 (56.64)	98 (43.36)	0.21
		Controles	140	37 (26.43)	69 (49.28)	34 (24.28)	0.68 (0.34 – 1.35)**	0.27**	143 (51.07)	137 (48.93)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	SDM	109	58 (53.21)	42 (38.53)	9 (8.26)	1.19 (0.70 – 2.02)*	0.52*	158 (72.48)	60 (27.52)	0.25
		Controles	139	82 (58.99)	50 (35.97)	7 (5.03)	1.82 (0.64 – 5.16)**	0.26**	214 (76.98)	64 (23.02)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 17. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	SDM	114	22 (19.30)	54 (47.37)	38 (33.33)	0.60 (0.29 – 1.25) *	0.17*	98 (42.98)	130 (57.02)	0.11
		Controles	143	17 (11.89)	69 (48.25)	57 (39.86)	0.51 (0.24 – 1.09) **	0.08**	103 (36.01)	183 (63.99)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	SDM	113	39 (34.51)	51 (45.13)	23 (20.35)	1.13 (0.65 – 1.95)*	0.66*	129 (57.08)	97 (42.92)	0.15
		Controles	142	57 (40.14)	66 (46.48)	19 (13.38)	1.77 (0.85 – 3.68)**	0.12**	180 (63.38)	104 (36.62)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	SDM	114	13 (11.40)	45 (39.47)	56 (49.12)	0.52 (0.21 – 1.28)*	0.15*	71 (31.14)	157 (68.86)	0.82
		Controles	144	10 (6.94)	67 (46.53)	67 (46.53)	0.64 (0.26 – 1.58)**	0.33**	87 (30.21)	201 (69.79)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 18. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicido.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	< 0.05	Con SDM	79	23 (29.11)	18 (22.78)	38 (48.10)	0.41 (0.17 – 0.97)*	0.04*	64 (40.51)	94 (59.49)	0.85
		Sin SDM	71	15 (21.13)	29 (40.85)	27 (38.03)	0.92 (0.41 – 2.08)**	0.84**	59 (41.55)	83 (58.45)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con SDM	79	22 (27.85)	35 (44.30)	22 (27.85)	0.73 (0.33 – 1.60)*	0.43*	79 (50.00)	79 (50.00)	0.72
		Sin SDM	74	17 (22.97)	37 (50.00)	20 (27.03)	0.85 (0.35 – 2.04)**	0.72**	71 (47.97)	77 (52.03)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con SDM	78	52 (66.67)	25 (32.05)	1 (1.28)	1.12 (0.56 – 2.26)*	0.75*	129 (82.69)	27 (17.31)	0.45
		Sin SDM	75	49 (65.33)	21 (28.00)	5 (6.67)	0.19 (0.02 – 1.67)**	0.10**	119 (79.33)	31 (20.67)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	Con SDM	78	21 (26.92)	49 (62.82)	8 (10.26)	1.20 (0.57 – 2.52)*	0.64*	91 (58.33)	65 (41.67)	0.38
		Sin SDM	74	20 (27.03)	39 (52.70)	15 (20.27)	0.51 (0.18 – 1.46)**	0.20**	79 (53.38)	69 (46.62)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con SDM	78	9 (11.54)	35 (44.87)	34 (43.59)	1.35 (0.46 – 4.02)*	0.59*	53 (33.97)	103 (66.03)	0.15
		Sin SDM	74	8 (10.81)	23 (31.08)	43 (58.11)	0.70 (0.25 – 2.02)**	0.51**	39 (26.35)	109 (73.65)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 18. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con SDM	79	9 (11.39)	45 (56.96)	25 (31.65)	2.31 (0.86 – 6.21)*	0.09*	63 (39.87)	95 (60.13)	0.23
		Sin SDM	75	12 (16.00)	26 (34.67)	37 (49.33)	0.90 (0.33 – 2.45)**	0.84**	50 (33.33)	100 (66.67)	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con SDM	76	15 (19.74)	39 (51.32)	22 (28.95)	1.82 (0.81 – 4.12)*	0.15*	69 (45.39)	83 (54.61)	0.73
		Sin SDM	76	21 (27.63)	30 (39.47)	25 (32.89)	1.23 (0.51 – 2.96)**	0.64**	72 (47.37)	80 (52.63)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con SDM	79	36 (45.57)	32 (40.51)	11 (13.92)	0.79 (0.40 – 1.55)*	0.49*	104 (65.82)	54 (34.18)	0.96
		Sin SDM	74	31 (41.89)	35 (47.30)	8 (10.81)	1.18 (0.42 – 3.32)**	0.75**	97 (65.54)	51 (34.46)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con SDM	79	34 (43.04)	38 (48.10)	7 (8.86)	2.19 (1.11 – 4.33)*	0.02*	106 (67.09)	52 (32.91)	0.11
		Sin SDM	75	45 (60.00)	23 (30.67)	7 (9.33)	1.32 (0.42 – 4.13)**	0.63**	113 (75.33)	37 (24.67)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con SDM	76	32 (42.11)	38 (50.00)	6 (7.89)	2.23 (1.13 – 4.41)*	0.02*	102 (67.11)	50 (32.89)	0.09
		Sin SDM	75	45 (60.00)	24 (32.00)	6 (8.00)	1.41 (0.42 – 4.76)**	0.58**	114 (76.00)	36 (24.00)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 18. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con SDM	79	25 (31.65)	37 (46.84)	17 (21.52)	0.99 (0.48 – 2.04)*	0.97*	87 (55.06)	71 (44.94)	0.87
		Sin SDM	75	24 (32.00)	36 (48.00)	15 (20.00)	1.09 (0.45 – 2.66)**	0.85**	84 (56.00)	66 (44.00)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con SDM	76	42 (55.26)	29 (38.16)	5 (6.58)	1.27 (0.64 – 2.51)*	0.49*	113 (74.34)	39 (25.66)	0.46
		Sin SDM	75	46 (61.33)	25 (33.33)	4 (5.33)	1.37 (0.35 – 5.44)**	0.65**	117 (78.00)	33 (22.00)	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con SDM	79	14 (17.72)	34 (43.04)	31 (39.24)	0.66 (0.26 – 1.67)*	0.38*	62 (39.24)	96 (60.76)	0.75
		Sin SDM	76	10 (13.16)	37 (48.68)	29 (38.16)	0.76 (0.29 – 1.99)**	0.58**	57 (37.50)	95 (62.50)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con SDM	78	25 (32.05)	36 (46.15)	17 (21.79)	1.04 (0.52 – 2.10)*	0.90*	86 (55.13)	70 (44.87)	0.07
		Sin SDM	75	29 (38.67)	40 (53.33)	6 (8.00)	3.29 (1.12 – 9.62)**	0.03**	98 (65.33)	52 (34.67)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con SDM	79	8 (10.13)	29 (36.71)	42 (53.16)	0.48 (0.14 – 1.61)*	0.23*	45 (28.48)	113 (71.52)	0.55
		Sin SDM	76	5 (6.58)	38 (50.00)	33 (43.42)	0.80 (0.24 – 2.66)**	0.71**	48 (31.58)	104 (68.42)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 19. Análisis de asociación entre el síndrome depresivo mayor en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con SDM	35	10 (28.57)	18 (51.43)	7 (20.00)	0.60 (0.22 – 1.65)*	0.32*	38 (54.29)	32 (45.71)	0.50
		Sin SDM	61	12 (19.67)	36 (59.02)	13 (21.31)	0.65 (0.19 – 2.24)**	0.49**	60 (49.18)	62 (50.82)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con SDM	35	7 (20.00)	19 (54.29)	9 (25.71)	1.03 (0.36 – 2.97)*	0.96*	33 (47.14)	37 (52.86)	1.00
		Sin SDM	69	14 (20.29)	37 (53.62)	18 (26.09)	1.00 (0.3 – 3.35)**	1.00**	65 (47.10)	73 (52.90)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con SDM	35	28 (80.00)	7 (20.00)	0 (0.00)	0.93 (0.34 – 2.57)*	0.89*	63 (90.00)	7 (10.00)	0.68
		Sin SDM	67	52 (77.61)	14 (20.90)	1 (1.49)	0.61 (0.02 – 15.57)**	0.46**	118 (88.06)	16 (11.94)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	Con SDM	35	15 (42.86)	20 (57.14)	0 (0.00)	0.85 (0.36 – 2.01)*	0.71*	50 (71.43)	20 (28.57)	0.04
		Sin SDM	66	21 (31.82)	33 (50.00)	12 (18.18)	0.06 (0.00 – 1.01)**	0.01**	75 (56.82)	57 (43.18)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con SDM	34	14 (41.18)	12 (35.29)	8 (23.53)	0.67 (0.22 – 2.05)*	0.48*	40 (58.82)	28 (41.18)	0.93
		Sin SDM	61	12 (19.67)	27 (44.26)	22 (36.07)	0.96 (0.31 – 2.92)**	0.93**	51 (41.80)	71 (58.20)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con SDM	35	8 (22.86)	15 (42.86)	12 (34.29)	0.91 (0.32 – 2.61)*	0.86*	31 (44.29)	39 (55.71)	0.72
		Sin SDM	65	15 (23.08)	31 (47.69)	19 (29.23)	1.18 (0.39 – 3.64)**	0.77**	61 (46.92)	69 (53.08)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 19. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con SDM	35	8 (22.86)	20 (57.14)	7 (20.00)	0.88 (0.31 – 2.47)*	0.81*	36 (51.43)	34 (48.57)	0.55
		Sin SDM	67	13 (19.40)	37 (55.22)	17 (25.37)	0.67 (0.19 – 2.32)**	0.53**	63 (47.01)	71 (52.99)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con SDM	35	15 (42.86)	17 (48.57)	3 (8.57)	0.65 (0.28 – 1.55)*	0.33*	47 (67.14)	23 (32.86)	0.58
		Sin SDM	68	23 (33.82)	40 (58.82)	5 (7.35)	0.92 (0.19 – 4.43)**	0.92**	86 (63.24)	50 (36.76)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con SDM	35	21 (60.00)	13 (37.14)	1 (2.86)	0.59 (0.40 – 2.26)*	0.92*	55 (78.57)	15 (21.43)	0.75
		Sin SDM	64	37 (57.81)	24 (37.50)	3 (4.69)	0.95 (0.06 – 6.01)**	0.65**	98 (76.56)	30 (23.44)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con SDM	34	21 (61.76)	12 (35.29)	1 (2.94)	0.81 (0.34 – 1.95)*	0.64*	54 (79.41)	14 (20.59)	0.42
		Sin SDM	62	34 (54.84)	24 (38.71)	4 (6.45)	0.41 (0.04 – 3.87)**	0.42**	92 (74.19)	32 (25.81)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con SDM	34	15 (44.12)	11 (32.35)	8 (23.53)	0.29 (0.11 – 0.79)*	0.01*	41 (60.29)	27 (39.71)	0.05
		Sin SDM	65	13 (20.00)	33 (50.77)	19 (29.23)	0.37 (0.12 – 1.11)**	0.07**	59 (45.38)	71 (54.62)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con SDM	33	16 (48.48)	13 (39.39)	4 (12.12)	1.17 (0.48 – 2.86)*	0.73*	45 (68.18)	21 (31.82)	0.26
		Sin SDM	64	36 (56.25)	25 (39.06)	3 (4.69)	3 (0.60 – 14.99)**	0.17**	97 (75.78)	31 (24.22)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 19. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con SDM	35	8 (22.86)	20 (57.14)	7 (20.00)	0.55 (0.17 – 1.74)*	0.30*	36 (51.43)	34 (48.57)	0.02
		Sin SDM	67	7 (10.45)	32 (47.76)	28 (41.79)	0.22 (0.06 – 0.81)**	0.02**	46 (34.33)	88 (65.67)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con SDM	35	14 (40.00)	15 (42.86)	6 (17.14)	1.15 (0.47 – 2.85)*	0.76*	43 (61.43)	27 (38.57)	0.97
		Sin SDM	67	28 (41.79)	26 (38.81)	13 (19.40)	0.92 (0.29 – 2.95)**	0.89**	82 (61.19)	52 (38.81)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con SDM	35	5 (14.29)	16 (45.71)	14 (40.00)	0.55 (0.14 – 2.20)*	0.40*	26 (37.14)	44 (62.86)	0.22
		Sin SDM	68	5 (7.35)	29 (42.65)	34 (50.00)	0.41 (0.10 – 1.65)**	0.20**	39 (28.68)	97 (71.32)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; SDM, síndrome depresivo mayor.

Tabla 20. Análisis de asociación entre la ideación suicida y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	76	23 (30.26)	39 (51.32)	14 (18.42)	0.74 (0.39 - 1.42)*	0.37*	85 (55.92)	67 (44.08)	0.03
		Sin IS	168	36 (21.43)	82 (48.81)	50 (29.76)	0.44 (0.20 - 0.97)**	0.04**	154 (45.83)	182 (54.17)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	76	19 (25.00)	36 (47.37)	21 (27.63)	0.84 (0.43 - 1.64)*	0.62*	74 (48.68)	78 (51.32)	0.99
		Sin IS	179	41 (22.91)	92 (51.40)	46 (25.70)	0.98 (0.46- 2.08)**	0.97**	174 (48.60)	184 (51.40)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	76	56 (73.68)	20 (26.32)	0 (0.00)	0.95 (0.52 - 1.75)*	0.87*	132 (86.84)	20 (13.16)	0.27
		Sin IS	179	125 (69.83)	47 (26.26)	7 (3.91)	0.15 (0.01 - 2.64)**	0.08**	297 (82.96)	61 (17.04)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	Con IS	75	26 (34.67)	43 (57.33)	6 (8.00)	0.86 (0.48 - 1.56)*	0.62*	95 (63.33)	55 (36.67)	0.14
		Sin IS	178	51 (28.65)	98 (55.06)	29 (16.29)	0.41 (0.15 - 1.10)**	0.07**	200 (56.18)	156 (43.82)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	75	13 (17.33)	34 (45.33)	28 (37.33)	1.00 (0.45 - 2.20)*	0.99*	60 (40.00)	90 (60.00)	0.10
		Sin IS	172	24 (13.95)	63 (36.63)	85 (49.42)	0.61 (0.27 - 1.35)**	0.22**	111 (32.27)	233 (67.73)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	76	13 (17.11)	41 (53.95)	22 (28.95)	1.29 (0.61 - 2.73)*	0.51*	67 (44.08)	85 (55.92)	0.26
		Sin IS	178	31 (17.42)	76 (42.7)	71 (39.89)	0.74 (0.33 - 1.65)**	0.46**	138 (38.76)	218 (61.24)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 20. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	73	14 (19.18)	40 (54.79)	19 (26.03)	1.43 (0.70 - 2.91)*	0.32*	68 (46.58)	78 (53.42)	0.85
		Sin IS	181	43 (23.76)	86 (47.51)	52 (28.73)	1.12 (0.50 - 2.50)**	0.78**	172 (47.51)	190 (52.49)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	76	35 (46.05)	32 (42.11)	9 (11.84)	0.69 (0.39 - 1.23)*	0.21*	102 (67.11)	50 (32.89)	0.55
		Sin IS	178	69 (38.76)	91 (51.12)	18 (10.11)	0.99 (0.40 - 2.42)**	0.97**	229 (64.33)	127 (35.67)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con IS	76	37 (48.68)	31 (40.79)	8 (10.53)	1.25 (0.71 - 2.21)*	0.44*	105 (69.08)	47 (30.92)	0.14
		Sin IS	177	100 (56.50)	67 (37.85)	10 (5.65)	2.16 (0.79 - 5.90)**	0.13**	267 (75.42)	87 (24.58)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con IS	73	35 (47.95)	31 (42.47)	7 (9.59)	1.28 (0.72 - 2.28)*	0.40*	101 (69.18)	45 (30.82)	0.18
		Sin IS	174	97 (55.75)	67 (38.51)	10 (5.75)	1.94 (0.68 - 5.49)**	0.21**	261 (75.00)	87 (25.00)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con IS	75	27 (36.00)	33 (44.00)	15 (20.00)	0.73 (0.39 - 1.35)*	0.31*	87 (58.00)	63 (42.00)	0.19
		Sin IS	178	50 (28.09)	84 (47.19)	44 (24.72)	0.63 (0.30 - 1.34)**	0.23**	184 (51.69)	172 (48.31)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con IS	73	41 (56.16)	28 (38.36)	4 (5.48)	1.06 (0.59 - 1.88)*	0.85*	110 (75.34)	36 (24.66)	0.9
		Sin IS	175	99 (56.57)	64 (36.57)	12 (6.86)	0.80 (0.24 - 2.64)**	0.72**	262 (74.86)	88 (25.14)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 20. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con IS	76	15 (19.74)	31 (40.79)	30 (39.47)	0.54 (0.25 - 1.16)*	0.11*	61 (40.13)	91 (59.87)	0.76
		Sin IS	181	24 (13.26)	92 (50.83)	65 (35.91)	0.74 (0.34 - 1.61)**	0.44**	140 (38.67)	222 (61.33)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	76	29 (38.16)	33 (43.42)	14 (18.42)	0.91 (0.50 - 1.64)*	0.75*	91 (59.87)	61 (40.13)	0.83
		Sin IS	179	67 (37.43)	84 (46.93)	28 (15.64)	1.15 (0.53 - 2.51)**	0.71**	218 (60.89)	140 (39.11)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	76	9 (11.84)	25 (32.89)	42 (55.26)	0.45 (0.17- 1.17)*	0.09*	43 (28.29)	109 (71.71)	0.45
		Sin IS	180	14 (7.78)	86 (47.78)	80 (44.44)	0.81 (0.33 - 2.04)**	0.66**	114 (31.67)	246 (68.33)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 21. Análisis de asociación entre la ideación suicida en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	57	18 (31.58)	27 (47.37)	12 (21.05)	0.75 (0.34 - 1.67)*	0.48*	63 (55.26)	51 (44.74)	0.04
		Sin IS	93	20 (21.51)	40 (43.01)	33 (35.48)	0.40 (0.16 - 1.01)**	0.05**	80 (43.01)	106 (56.99)	
rs712177 (ARHGAP26)	< 0.05	Con IS	67	17 (25.37)	24 (35.82)	26 (38.81)	0.65 (0.29 - 1.44)*	0.29*	58 (43.28)	76 (56.72)	0.41
		Sin IS	96	22 (22.92)	48 (50.00)	26 (27.08)	1.29 (0.56 - 2.98)**	0.54**	92 (47.92)	100 (52.08)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	57	39 (68.42)	18 (31.58)	0 (0.00)	1.02 (0.5 - 2.09)*	0.95*	96 (84.21)	18 (15.79)	0.28
		Sin IS	96	62 (64.58)	28 (29.17)	6 (6.25)	0.12 (0.01 - 2.22)**	0.06**	152 (79.17)	40 (20.83)	
rs1801018 (BCL2)	> 0.05	Con IS	56	18 (32.14)	32 (57.14)	6 (10.71)	0.73 (0.34 - 1.55)*	0.41*	68 (60.71)	44 (39.29)	0.20
		Sin IS	96	23 (23.96)	56 (58.33)	17 (17.71)	0.45 (0.15 - 1.38)**	0.16**	102 (53.13)	90 (46.88)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	56	9 (16.07)	28 (50.00)	19 (33.93)	0.83 (0.28 - 2.45)*	0.74*	46 (41.07)	66 (58.93)	< 0.01
		Sin IS	96	8 (8.33)	30 (31.25)	58 (60.42)	0.29 (0.10 - 0.86)**	0.02**	46 (23.96)	146 (76.04)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	57	9 (15.79)	34 (59.65)	14 (24.56)	1.23 (0.46 - 3.27)*	0.68*	52 (45.61)	62 (54.39)	0.01
		Sin IS	97	12 (12.37)	37 (38.14)	48 (49.48)	0.39 (0.14 - 1.11)**	0.07**	61 (31.44)	133 (68.56)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 21. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	54	9 (16.67)	30 (55.56)	15 (27.78)	2.31 (0.95 - 5.63)*	0.06*	48 (44.44)	60 (55.56)	0.62
		Sin IS	98	27 (27.55)	39 (39.80)	32 (32.65)	1.41 (0.53 - 3.72)**	0.49**	93 (47.45)	103 (52.55)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	57	26 (45.61)	23 (40.35)	8 (14.04)	0.82 (0.41 - 1.67)*	0.59*	75 (65.79)	39 (34.21)	0.98
		Sin IS	96	41 (42.71)	44 (45.83)	11 (11.46)	1.15 (0.41 - 3.23)**	0.80**	126 (65.63)	66 (34.38)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con IS	57	27 (47.37)	23 (40.35)	7 (12.28)	1.17 (0.58 - 2.34)*	0.67*	77 (67.54)	37 (32.46)	0.29
		Sin IS	97	52 (53.61)	38 (39.18)	7 (7.22)	1.93 (0.61 - 6.06)**	0.26**	142 (73.20)	52 (26.80)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con IS	55	25 (45.45)	24 (43.64)	6 (10.91)	1.31 (0.65 - 2.64)*	0.44*	74 (67.27)	36 (32.73)	0.22
		Sin IS	96	52 (54.17)	38 (39.58)	6 (6.25)	2.08 (0.61 - 7.10)**	0.24**	142 (73.96)	50 (26.04)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con IS	57	18 (31.58)	28 (49.12)	11 (19.30)	1.07 (0.51 - 2.27)*	0.86*	64 (56.14)	50 (43.86)	0.87
		Sin IS	97	31 (31.96)	45 (46.39)	21 (21.65)	0.90 (0.36 - 2.29)**	0.83**	107 (55.15)	87 (44.85)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con IS	56	34 (60.71)	20 (35.71)	2 (3.57)	0.93 (0.46 - 1.88)*	0.85*	88 (78.57)	24 (21.43)	0.45
		Sin IS	95	54 (56.84)	34 (35.79)	7 (7.37)	0.45 (0.09 - 2.31)**	0.33**	142 (74.74)	48 (25.26)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 21. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con IS	57	9 (15.79)	21 (36.84)	27 (47.37)	0.70 (0.27 - 1.85)*	0.47*	39 (34.21)	75 (65.79)	0.25
		Sin IS	98	15 (15.31)	50 (51.02)	33 (33.67)	1.36 (0.52 - 3.60)**	0.53**	80 (40.82)	116 (59.18)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	57	19 (33.33)	26 (45.61)	12 (21.05)	0.96 (0.46 - 1.99)*	0.91*	64 (56.14)	50 (43.86)	0.27
		Sin IS	96	35 (36.46)	50 (52.08)	11 (11.46)	2.01 (0.75 - 5.41)**	0.16**	120 (62.50)	72 (37.50)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	57	6 (10.53)	19 (33.33)	32 (56.14)	0.46 (0.14 - 1.55)*	0.21*	31 (27.19)	83 (72.81)	0.41
		Sin IS	98	7 (7.14)	48 (48.98)	43 (43.88)	0.87 (0.27 - 2.83)**	0.81**	62 (31.63)	134 (68.37)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 22. Análisis de asociación entre la ideación suicida en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicido.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	19	5 (26.32)	12 (63.16)	2 (10.53)	0.97 (0.30 - 3.18)*	0.96*	22 (57.89)	16 (42.11)	0.35
		Sin IS	77	17 (22.08)	42 (54.55)	18 (23.38)	0.38 (0.06 - 2.22)**	0.27**	76 (49.35)	78 (50.65)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	19	2 (10.53)	12 (63.16)	5 (26.32)	2.59 (0.53 - 12.71)*	0.23*	16 (42.11)	22 (57.89)	0.49
		Sin IS	85	19 (22.35)	44 (51.76)	22 (25.88)	2.16 (0.38 - 12.44)**	0.38**	82 (48.24)	88 (51.76)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con IS	19	17 (89.47)	2 (10.53)	0 (0.00)	0.39 (0.08 - 1.84)*	0.22*	36 (94.74)	2 (5.26)	0.26
		Sin IS	83	63 (75.90)	19 (22.89)	1 (1.20)	1.21 (0.05 - 31.01)**	0.60**	145 (87.35)	21 (12.65)	
rs1801018 (BCL2)	> 0.05	Con IS	19	8 (42.11)	11 (57.89)	0 (0.00)	0.92 (0.33 - 2.56)*	0.87*	27 (71.05)	11 (28.95)	0.20
		Sin IS	82	28 (34.15)	42 (51.22)	12 (14.63)	0.13 (0.01 - 2.51)**	0.07**	98 (59.76)	66 (40.24)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	19	4 (21.05)	6 (31.58)	9 (47.37)	0.73 (0.18 - 2.95)*	0.65*	14 (36.84)	24 (63.16)	0.51
		Sin IS	76	16 (21.05)	33 (43.42)	27 (35.53)	1.33 (0.35 - 5.04)**	0.67**	65 (42.76)	87 (57.24)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con IS	19	4 (21.05)	7 (36.84)	8 (42.11)	0.85 (0.22 - 3.27)*	0.82*	15 (39.47)	23 (60.53)	0.37
		Sin IS	81	19 (23.46)	39 (48.15)	23 (28.40)	1.65 (0.43 - 6.34)**	0.46**	77 (47.53)	85 (52.47)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 22. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	19	5 (26.32)	10 (52.63)	4 (21.05)	0.68 (0.20 - 2.29)*	0.53*	20 (52.63)	18 (47.37)	0.57
		Sin IS	83	16 (19.28)	47 (56.63)	20 (24.10)	0.64 (0.15 - 2.78)**	0.55**	79 (47.59)	87 (52.41)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con IS	19	9 (47.37)	9 (47.37)	1 (5.26)	0.60 (0.22 - 1.70)*	0.34*	27 (71.05)	11 (28.95)	0.35
		Sin IS	84	29 (34.52)	48 (57.14)	7 (8.33)	0.46 (0.05 - 4.26)**	0.49**	106 (63.10)	62 (36.90)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con IS	19	10 (52.63)	8 (42.11)	1 (5.26)	1.32 (0.47 - 3.74)*	0.6*	28 (73.68)	10 (26.32)	0.56
		Sin IS	80	48 (60.00)	29 (36.25)	3 (3.75)	1.60 (0.15 - 17.01)**	0.69**	125 (78.13)	35 (21.88)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con IS	18	10 (55.56)	7 (38.89)	1 (5.56)	1.09 (0.37 - 3.18)*	0.88*	27 (75.00)	9 (25.00)	0.87
		Sin IS	78	45 (57.69)	29 (37.18)	4 (5.13)	1.13 (0.11 - 11.18)**	0.92**	119 (76.28)	37 (23.72)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con IS	18	9 (50.00)	5 (27.78)	4 (22.22)	0.27 (0.08 - 0.92)*	0.03*	23 (63.89)	13 (36.11)	0.08
		Sin IS	81	19 (23.46)	39 (48.15)	23 (28.40)	0.37 (0.10 - 1.38)**	0.13**	77 (47.53)	85 (52.47)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con IS	17	7 (41.18)	8 (47.06)	2 (11.76)	1.71 (0.56 - 5.23)*	0.34*	22 (64.71)	12 (35.29)	0.22
		Sin IS	80	45 (56.25)	30 (37.50)	5 (6.25)	2.57 (0.42 - 15.92)**	0.30**	120 (75.00)	40 (25.00)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 22. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con IS	19	6 (31.58)	10 (52.63)	3 (15.79)	0.36 (0.10 - 1.24)*	0.10*	22 (57.89)	16 (42.11)	0.01
		Sin IS	83	9 (10.84)	42 (50.60)	32 (38.55)	0.14 (0.03 - 0.68)**	0.01**	60 (36.14)	106 (63.86)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	19	10 (52.63)	7 (36.84)	2 (10.53)	0.66 (0.22 - 1.94)*	0.45*	27 (71.05)	11 (28.95)	0.17
		Sin IS	83	32 (38.55)	34 (40.96)	17 (20.48)	0.38 (0.07 - 1.92)**	0.23**	98 (59.04)	68 (40.96)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con IS	19	3 (15.79)	6 (31.58)	10 (52.63)	0.36 (0.07 - 1.78)*	0.20*	12 (31.58)	26 (68.42)	1.00
		Sin IS	84	7 (8.33)	39 (46.43)	38 (45.24)	0.61 (0.13 - 2.81)**	0.53**	53 (31.55)	115 (68.45)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; IS, ideación suicida.

Tabla 23. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	TB	79	24 (30.38)	38 (48.10)	17 (21.52)	0.66 (0.33 - 1.30)*	0.23*	86 (54.43)	72 (45.57)	0.06
		Controles	132	27 (20.45)	65 (49.24)	40 (30.30)	0.48 (0.22 - 1.05)**	0.06**	119 (45.08)	145 (54.92)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	TB	79	19 (24.05)	38 (48.10)	22 (27.85)	0.84 (0.42 - 1.67)*	0.62*	76 (48.10)	82 (51.90)	0.91
		Controles	143	31 (21.68)	74 (51.75)	38 (26.57)	0.94 (0.43 - 2.05)**	0.88**	136 (47.55)	150 (52.45)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	TB	78	59 (75.64)	19 (24.36)	0 (0.00)	0.92 (0.49 - 1.77)*	0.82*	137 (87.82)	19 (12.18)	0.22
		Controles	142	101 (71.13)	35 (24.65)	6 (4.23)	0.13 (0.01 - 2.37)**	0.06**	237 (83.45)	47 (16.55)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	TB	78	24 (30.77)	51 (65.38)	3 (3.85)	1.21 (0.65 - 2.25)*	0.54*	99 (63.46)	57 (36.54)	0.09
		Controles	140	41 (29.29)	72 (51.43)	27 (19.29)	0.19 (0.05 - 0.69)**	0.01**	154 (55.00)	126 (45.00)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	TB	78	9 (11.54)	35 (44.87)	34 (43.59)	1.56 (0.63 - 3.82)*	0.33*	53 (33.97)	103 (66.03)	0.89
		Controles	135	20 (14.81)	50 (37.04)	65 (48.15)	1.16 (0.48 - 2.83)**	0.74**	90 (33.33)	180 (66.67)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	TB	79	9 (11.39)	44 (55.70)	26 (32.91)	2.32 (0.99 - 5.42)*	0.05*	62 (39.24)	96 (60.76)	0.93
		Controles	140	27 (19.29)	57 (40.71)	56 (40.00)	1.39 (0.57 - 3.38)**	0.46**	111 (39.64)	169 (60.36)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 23. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	TB	76	15 (19.74)	45 (59.21)	16 (21.05)	1.52 (0.74 - 3.11)*	0.25*	75 (49.34)	77 (50.66)	0.67
		Controles	143	34 (23.78)	67 (46.85)	42 (29.37)	0.86 (0.37 - 1.99)**	0.73**	135 (47.20)	151 (52.80)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	TB	79	37 (46.84)	32 (40.51)	10 (12.66)	0.62 (0.35 - 1.12)*	0.11*	106 (67.09)	52 (32.91)	0.57
		Controles	142	54 (38.03)	75 (52.82)	13 (9.15)	1.12 (0.44 - 2.83)**	0.81**	183 (64.44)	101 (35.56)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	TB	79	39 (49.37)	35 (44.30)	5 (6.33)	1.57 (0.88 - 2.80)*	0.13*	113 (71.52)	45 (28.48)	0.31
		Controles	139	82 (58.99)	47 (33.81)	10 (7.19)	1.05 (0.34 - 3.28)**	0.93**	211 (75.90)	67 (24.10)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	TB	76	37 (48.68)	34 (44.74)	5 (6.58)	1.51 (0.84 - 2.72)*	0.17*	108 (71.05)	44 (28.95)	0.35
		Controles	137	79 (57.66)	48 (35.04)	10 (7.30)	1.07 (0.34 - 3.35)**	0.91**	206 (75.18)	68 (24.82)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	TB	80	30 (37.50)	35 (43.75)	15 (18.75)	0.63 (0.33 - 1.75)*	0.14*	95 (59.38)	65 (40.63)	0.09
		Controles	140	37 (26.43)	69 (49.29)	34 (24.29)	0.54 (0.25 - 1.81)**	0.12**	143 (51.07)	137 (48.93)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	TB	77	41 (53.25)	29 (37.66)	7 (9.09)	1.16 (0.64 - 2.10)*	0.62*	111 (72.08)	43 (27.92)	0.26
		Controles	139	82 (58.99)	50 (35.97)	7 (5.04)	2.00 (0.66 - 6.08)**	0.21**	214 (76.98)	64 (23.02)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 23. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	TB	79	17 (21.52)	36 (45.57)	26 (32.91)	0.52 (0.24 - 1.14)*	0.10*	70 (44.30)	88 (55.70)	0.09
		Controles	143	17 (11.89)	69 (48.25)	57 (39.86)	0.46 (0.20 - 1.03)**	0.06**	103 (36.01)	183 (63.99)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	TB	78	27 (34.62)	35 (44.87)	16 (20.51)	1.12 (0.61 - 2.07)*	0.72*	89 (57.05)	67 (42.95)	0.19
		Controles	142	57 (40.14)	66 (46.48)	19 (13.38)	1.78 (0.79 - 3.99)**	0.16**	180 (63.38)	104 (36.62)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	TB	79	8 (10.13)	32 (40.51)	39 (49.37)	0.60 (0.21 - 1.65)*	0.32*	48 (30.38)	110 (69.62)	0.97
		Controles	144	10 (6.94)	67 (46.53)	67 (46.53)	0.73 (0.26 - 2.00)**	0.54**	87 (30.21)	201 (69.79)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 24. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	56	18 (32.14)	28 (50.00)	10 (17.86)	0.81 (0.34 - 1.90)*	0.62*	64 (57.14)	48 (42.86)	0.01
		Sin TB	71	15 (21.13)	29 (40.85)	27 (38.03)	0.31 (0.11 - 0.84)**	0.02**	59 (41.55)	83 (58.45)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	56	15 (26.79)	25 (44.64)	16 (28.57)	0.77 (0.32 - 1.81)*	0.54*	55 (49.11)	57 (50.89)	0.86
		Sin TB	74	17 (22.97)	37 (50.00)	20 (27.03)	0.91 (0.35 - 2.36)**	0.84**	71 (47.97)	77 (52.03)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	55	40 (72.73)	15 (27.27)	0 (0.00)	0.88 (0.40 - 1.92)*	0.74*	95 (86.36)	15 (13.64)	0.14
		Sin TB	75	49 (65.33)	21 (28.00)	5 (6.67)	0.11 (0.01 - 2.07)**	0.05**	119 (79.33)	31 (20.67)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	Con TB	55	16 (29.09)	36 (65.45)	3 (5.45)	1.15 (0.52 - 2.56)*	0.73*	68 (61.82)	42 (38.18)	0.18
		Sin TB	74	20 (27.03)	39 (52.70)	15 (20.27)	0.25 (0.06 - 1.02)**	0.04**	79 (53.38)	69 (46.62)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con TB	55	6 (10.91)	26 (47.27)	23 (41.82)	1.51 (0.46 - 4.99)*	0.50*	38 (34.55)	72 (65.45)	0.15
		Sin TB	74	8 (10.81)	23 (31.08)	43 (58.11)	0.71 (0.22 - 2.31)**	0.57**	39 (26.35)	109 (73.65)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con TB	56	6 (10.71)	34 (60.71)	16 (28.57)	2.62 (0.87 - 7.90)*	0.08*	46 (41.07)	66 (58.93)	0.20
		Sin TB	75	12 (16.00)	26 (34.67)	37 (49.33)	0.87 (0.28 - 2.71)**	0.80**	50 (33.33)	100 (66.67)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 24. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con TB	53	9 (16.98)	31 (58.49)	13 (24.53)	2.41 (0.95 - 6.10)*	0.06*	49 (46.23)	57 (53.77)	0.86
		Sin TB	76	21 (27.63)	30 (39.47)	25 (32.89)	1.21 (0.43 - 3.40)**	0.71**	72 (47.37)	80 (52.63)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con TB	56	26 (46.43)	22 (39.29)	8 (14.29)	0.75 (0.36 - 1.58)*	0.45*	74 (66.07)	38 (33.93)	0.93
		Sin TB	74	31 (41.89)	35 (47.30)	8 (10.81)	1.19 (0.39 - 3.62)**	0.76**	97 (65.54)	51 (34.46)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con TB	56	26 (46.43)	25 (44.64)	5 (8.93)	1.88 (0.89 - 3.96)*	0.09*	77 (68.75)	35 (31.25)	0.24
		Sin TB	75	45 (60.00)	23 (30.67)	7 (9.33)	1.24 (0.36 - 4.29)**	0.74**	113 (75.33)	37 (24.67)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con TB	54	24 (44.44)	25 (46.30)	5 (9.26)	1.95 (0.93 - 4.13)*	0.08*	73 (67.59)	35 (32.41)	0.14
		Sin TB	75	45 (60.00)	24 (32.00)	6 (8.00)	1.56 (0.43 - 5.65)**	0.49**	114 (76.00)	36 (24.00)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con TB	56	20 (35.71)	26 (46.43)	10 (17.86)	0.87 (0.40 - 1.89)*	0.72*	66 (58.93)	46 (41.07)	0.64
		Sin TB	75	24 (32.00)	36 (48.00)	15 (20.00)	0.80 (0.30 - 2.17)**	0.66**	84 (56.00)	66 (44.00)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con TB	54	32 (59.26)	18 (33.33)	4 (7.41)	1.04 (0.49 - 2.20)*	0.93*	82 (75.93)	26 (24.07)	0.70
		Sin TB	75	46 (61.33)	25 (33.33)	4 (5.33)	1.44 (0.34 - 6.17)**	0.62**	117 (78.00)	33 (22.00)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 24. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con TB	56	11 (19.64)	21 (37.50)	24 (42.86)	0.52 (0.19 - 1.42)*	0.20*	43 (38.39)	69 (61.61)	0.88
		Sin TB	76	10 (13.16)	37 (48.68)	29 (38.16)	0.75 (0.27 - 2.07)**	0.58**	57 (37.50)	95 (62.50)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con TB	55	18 (32.73)	25 (45.45)	12 (21.82)	1.01 (0.47 - 2.18)*	0.99*	61 (55.45)	49 (44.55)	0.11
		Sin TB	75	29 (38.67)	40 (53.33)	6 (8.00)	3.22 (1.03 - 10.11)**	0.04**	98 (65.33)	52 (34.67)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con TB	56	6 (10.71)	20 (35.71)	30 (53.57)	0.44 (0.12 - 1.62)*	0.21*	32 (28.57)	80 (71.43)	0.60
		Sin TB	76	5 (6.58)	38 (50.00)	33 (43.42)	0.76 (0.21 - 2.74)**	0.67**	48 (31.58)	104 (68.42)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 25. Análisis de asociación entre el trastorno bipolar en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	23	6 (26.09)	10 (43.48)	7 (30.43)	0.56 (0.17 - 1.85)*	0.34*	22 (47.83)	24 (52.17)	0.88
		Sin TB	61	12 (19.67)	36 (59.02)	13 (21.31)	1.08 (0.28 - 4.13)**	0.91**	60 (49.18)	62 (50.82)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	23	4 (17.39)	13 (56.52)	6 (26.09)	1.23 (0.34 - 4.42)*	0.75*	21 (45.65)	25 (54.35)	0.86
		Sin TB	69	14 (20.29)	37 (53.62)	18 (26.09)	1.17 (0.28 - 4.95)**	0.83**	65 (47.10)	73 (52.90)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TB	23	19 (82.61)	4 (17.39)	0 (0.00)	0.78 (0.23 - 2.67)*	0.69*	42 (91.30)	4 (8.70)	0.55
		Sin TB	67	52 (77.61)	14 (20.90)	1 (1.49)	0.90 (0.04 - 22.97)**	0.55**	118 (88.06)	16 (11.94)	
rs1801018 (BCL2)	< 0.05	Con TB	23	8 (34.78)	15 (65.22)	0 (0.00)	1.19 (0.43 - 3.30)*	0.73*	31 (67.39)	15 (32.61)	0.21
		Sin TB	66	21 (31.82)	33 (50.00)	12 (18.18)	0.10 (0.01 - 1.91)**	0.04**	75 (56.82)	57 (43.18)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con TB	23	3 (13.04)	9 (39.13)	11 (47.83)	1.33 (0.31 - 5.82)*	0.70*	15 (32.61)	31 (67.39)	0.28
		Sin TB	61	12 (19.67)	27 (44.26)	22 (36.07)	2 (0.47 - 8.59)**	0.35**	51 (41.80)	71 (58.20)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con TB	23	3 (13.04)	10 (43.48)	10 (43.48)	1.61 (0.39 - 6.74)*	0.51*	16 (34.78)	30 (65.22)	0.15
		Sin TB	65	15 (23.08)	31 (47.69)	19 (29.23)	2.63 (0.61 - 11.30)**	0.18**	61 (46.92)	69 (53.08)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 25. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con TB	23	6 (26.09)	14 (60.87)	3 (13.04)	0.82 (0.26 - 2.58)*	0.73*	26 (56.52)	20 (43.48)	0.27
		Sin TB	67	13 (19.40)	37 (55.22)	17 (25.37)	0.38 (0.08 - 1.83)**	0.22**	63 (47.01)	71 (52.99)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con TB	23	11 (47.83)	10 (43.48)	2 (8.70)	0.52 (0.19 - 1.42)*	0.20*	32 (69.57)	14 (30.43)	0.44
		Sin TB	68	23 (33.82)	40 (58.82)	5 (7.35)	0.84 (0.14 - 5.01)**	0.84**	86 (63.24)	50 (36.76)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con TB	23	13 (56.52)	10 (43.48)	0 (0.00)	1.19 (0.45 - 3.13)*	0.73*	36 (78.26)	10 (21.74)	0.81
		Sin TB	64	37 (57.81)	24 (37.50)	3 (4.69)	0.40 (0.02 - 8.20)**	0.31**	98 (76.56)	30 (23.44)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con TB	22	13 (59.09)	9 (40.91)	0 (0.00)	0.98 (0.36 - 2.66)*	0.97*	35 (79.55)	9 (20.45)	0.48
		Sin TB	62	34 (54.84)	24 (38.71)	4 (6.45)	0.28 (0.01 - 5.64)**	0.22**	92 (74.19)	32 (25.81)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con TB	23	10 (43.48)	9 (39.13)	4 (17.39)	0.36 (0.12 - 1.07)*	0.06*	29 (63.04)	17 (36.96)	0.04
		Sin TB	65	13 (20.00)	33 (50.77)	19 (29.23)	0.27 (0.07 - 1.06)**	0.05**	59 (45.38)	71 (54.62)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con TB	23	9 (39.13)	11 (47.83)	3 (13.04)	1.76 (0.64 - 4.87)*	0.27*	29 (63.04)	17 (36.96)	0.10
		Sin TB	64	36 (56.25)	25 (39.06)	3 (4.69)	4.00 (0.69 - 23.23)**	0.10**	97 (75.78)	31 (24.22)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 25. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con TB	23	6 (26.09)	15 (65.22)	2 (8.70)	0.55 (0.16 - 1.91)*	0.34*	27 (58.70)	19 (41.30)	< 0.01
		Sin TB	67	7 (10.45)	32 (47.76)	28 (41.79)	0.08 (0.01 - 0.51)**	< 0.01**	46 (34.33)	88 (65.67)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con TB	23	9 (39.13)	10 (43.48)	4 (17.39)	1.20 (0.42 - 3.41)*	0.74*	28 (60.87)	18 (39.13)	0.97
		Sin TB	67	28 (41.79)	26 (38.81)	13 (19.40)	0.96 (0.25 - 3.69)**	0.95**	82 (61.19)	52 (38.81)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con TB	23	2 (8.70)	12 (52.17)	9 (39.13)	1.03 (0.18 - 6.09)*	0.97*	16 (34.78)	30 (65.22)	0.44
		Sin TB	68	5 (7.35)	29 (42.65)	34 (50.00)	0.66 (0.11 - 3.99)**	0.65**	39 (28.68)	97 (71.32)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TB, trastorno bipolar.

Tabla 26. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	TDM	35	9 (25.71)	18 (51.43)	8 (22.86)	0.83 (0.33 - 2.08)*	0.69*	36 (51.43)	34 (48.57)	0.34
		Controles	132	27 (20.45)	65 (49.24)	40 (30.30)	0.60 (0.21 - 1.75)**	0.35**	119 (45.08)	145 (54.92)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	TDM	35	10 (28.57)	16 (45.71)	9 (25.71)	0.86 (0.51 - 1.44)*	0.38*	36 (51.43)	34 (48.57)	0.56
		Controles	143	31 (21.68)	74 (51.75)	38 (26.57)	0.67 (0.27 - 1.64)**	0.55**	136 (47.55)	150 (52.45)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	TDM	35	21 (60.00)	13 (37.14)	1 (2.86)	1.79 (0.81 - 3.94)*	0.15*	55 (78.57)	15 (21.43)	0.34
		Controles	142	101 (71.13)	35 (24.65)	6 (4.23)	0.80 (0.09 - 7.01)**	0.84**	237 (83.45)	47 (16.55)	
rs1801018 (BCL2)	> 0.05	TDM	35	12 (34.29)	18 (51.43)	5 (14.29)	0.85 (0.37 - 1.95)*	0.71*	42 (60.00)	28 (40.00)	0.45
		Controles	140	41 (29.29)	72 (51.43)	27 (19.29)	0.63 (0.20 - 2.00)**	0.43**	154 (55.00)	126 (45.00)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	TDM	34	8 (23.53)	12 (35.29)	14 (41.18)	0.60 (0.21 - 1.69)*	0.33*	28 (41.18)	40 (58.82)	0.22
		Controles	135	20 (14.81)	50 (37.04)	65 (48.15)	0.54 (0.20 - 1.47)**	0.22**	90 (33.33)	180 (66.67)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	TDM	35	8 (22.86)	11 (31.43)	16 (45.71)	0.95 (0.36 - 2.48)*	0.91*	27 (38.57)	43 (61.43)	0.35
		Controles	140	27 (19.29)	57 (40.71)	56 (40.00)	0.66 (0.24 - 1.84)**	0.43**	111 (39.64)	169 (60.36)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 26. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	TDM	35	8 (22.86)	14 (40.00)	13 (37.14)	0.89 (0.34 - 2.32)*	0.81*	30 (42.86)	40 (57.14)	0.51
		Controles	143	34 (23.78)	67 (46.85)	42 (29.37)	1.31 (0.49 - 3.54)**	0.59**	135 (47.20)	151 (52.80)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	TDM	35	14 (40.00)	17 (48.57)	4 (11.43)	0.87 (0.40 - 1.92)*	0.74*	45 (64.29)	25 (35.71)	0.98
		Controles	142	54 (38.03)	75 (52.82)	13 (9.15)	1.19 (0.33 - 4.21)**	0.79**	183 (64.44)	101 (35.56)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	TDM	35	16 (45.71)	16 (45.71)	3 (8.57)	1.13 (0.27 - 4.64)*	0.86*	48 (68.57)	22 (31.43)	0.21
		Controles	139	82 (58.99)	47 (33.81)	10 (7.19)	0.65 (0.16 - 2.63)**	0.54**	211 (75.90)	67 (24.10)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	TDM	34	16 (47.06)	16 (47.06)	2 (5.88)	1.65 (0.75 - 3.59)*	0.21*	48 (70.59)	20 (29.41)	0.44
		Controles	137	79 (57.66)	48 (35.04)	10 (7.30)	0.99 (0.20 - 4.94)**	0.99**	206 (75.18)	68 (24.82)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	TDM	34	10 (29.41)	13 (38.24)	11 (32.35)	0.70 (0.28 - 1.74)*	0.44*	33 (48.53)	35 (51.47)	0.71
		Controles	140	37 (26.43)	69 (49.29)	34 (24.29)	1.20 (0.45 - 3.17)**	0.72**	143 (51.07)	137 (48.93)	
rs7208282 (SKA2)	< 0.05	TDM	42	17 (40.48)	13 (30.95)	12 (28.57)	1.25 (0.56 - 2.80)*	0.58*	47 (55.95)	37 (44.05)	< 0.01
		Controles	139	82 (58.99)	50 (35.97)	7 (5.04)	8.27 (2.84 - 24.07)**	< 0.01**	214 (76.98)	64 (23.02)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 26. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	TDM	35	5 (14.29)	18 (51.43)	12 (34.29)	0.89 (0.29 - 2.73)*	0.83*	28 (40.00)	42 (60.00)	0.53
		Controles	143	17 (11.89)	69 (48.25)	57 (39.86)	0.72 (0.22 - 2.32)**	0.58**	103 (36.01)	183 (63.99)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	TDM	35	12 (34.29)	16 (45.71)	7 (20.00)	1.15 (0.50 - 2.64)*	0.42*	40 (57.14)	30 (42.86)	0.33
		Controles	142	57 (40.14)	66 (46.48)	19 (13.38)	1.75 (0.60 - 5.09)**	0.30**	180 (63.38)	104 (36.62)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	TDM	35	5 (14.29)	13 (37.14)	17 (48.57)	0.39 (0.11 - 1.32)*	0.12*	23 (32.86)	47 (67.14)	0.67
		Controles	144	10 (6.94)	67 (46.53)	67 (46.53)	0.51 (0.15 - 1.68)**	0.26**	87 (30.21)	201 (69.79)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 27. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor en mujeres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	23	5 (21.74)	10 (43.48)	8 (34.78)	1.03 (0.30 - 3.58)*	0.96*	20 (43.48)	26 (56.52)	0.82
		Sin TDM	71	15 (21.13)	29 (40.85)	27 (38.03)	0.89 (0.25 - 3.21)*	0.86**	59 (41.55)	83 (58.45)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	23	7 (30.43)	10 (43.48)	6 (26.09)	0.66 (0.21 - 2.02)*	0.46*	24 (52.17)	22 (47.83)	0.62
		Sin TDM	74	17 (22.97)	37 (50.00)	20 (27.03)	0.73 (0.21 - 2.59)*	0.62**	71 (47.97)	77 (52.03)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	23	12 (52.17)	10 (43.48)	1 (4.35)	1.94 (0.73 - 5.20)*	0.18*	34 (73.91)	12 (26.09)	0.44
		Sin TDM	75	49 (65.33)	21 (28.00)	5 (6.67)	0.82 (0.09 - 7.66)*	0.86**	119 (79.33)	31 (20.67)	
rs1801018 (BCL2)	> 0.05	Con TDM	23	5 (21.74)	13 (56.52)	5 (21.74)	1.33 (0.42 - 4.27)*	0.63*	23 (50.00)	23 (50.00)	0.69
		Sin TDM	74	20 (27.03)	39 (52.70)	15 (20.27)	1.33 (0.33 - 5.46)*	0.69**	79 (53.38)	69 (46.62)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con TDM	23	3 (13.04)	9 (39.13)	11 (47.83)	1.04 (0.23 - 4.84)*	0.96*	15 (32.61)	31 (67.39)	0.41
		Sin TDM	74	8 (10.81)	23 (31.08)	43 (58.11)	0.68 (0.16 - 3.01)*	0.61**	39 (26.35)	109 (73.65)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con TDM	23	3 (13.04)	11 (47.83)	9 (39.13)	1.69 (0.40 - 7.20)*	0.47*	17 (36.96)	29 (63.04)	0.65
		Sin TDM	75	12 (16.00)	26 (34.67)	37 (49.33)	0.97 (0.23 - 4.19)*	0.97**	50 (33.33)	100 (66.67)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 27. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con TDM	23	6 (26.09)	8 (34.78)	9 (39.13)	0.93 (0.28 - 3.09)*	0.91*	20 (43.48)	26 (56.52)	0.64
		Sin TDM	76	21 (27.63)	30 (39.47)	25 (32.89)	1.26 (0.39 - 4.12)*	0.7**	72 (47.37)	80 (52.63)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con TDM	23	10 (43.48)	10 (43.48)	3 (13.04)	0.89 (0.33 - 2.41)*	0.81*	30 (65.22)	16 (34.78)	0.97
		Sin TDM	74	31 (41.89)	35 (47.30)	8 (10.81)	1.16 (0.26 - 5.24)*	0.84**	97 (65.54)	51 (34.46)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con TDM	23	8 (34.78)	13 (56.52)	2 (8.70)	3.18 (1.15 - 8.76)*	0.02*	29 (63.04)	17 (36.96)	0.10
		Sin TDM	75	45 (60.00)	23 (30.67)	7 (9.33)	1.61 (0.28 - 9.18)*	0.59**	113 (75.33)	37 (24.67)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con TDM	22	8 (36.36)	13 (59.09)	1 (4.55)	3.05 (1.11 - 8.37)*	0.03*	29 (65.91)	15 (34.09)	0.18
		Sin TDM	75	45 (60.00)	24 (32.00)	6 (8.00)	0.94 (0.10 - 8.87)*	0.96**	114 (76.00)	36 (24.00)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con TDM	23	5 (21.74)	11 (47.83)	7 (30.43)	1.47 (0.45 - 4.76)*	0.52*	21 (45.65)	25 (54.35)	0.22
		Sin TDM	75	24 (32.00)	36 (48.00)	15 (20.00)	2.24 (0.60 - 8.36)*	0.22**	84 (56.00)	66 (44.00)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con TDM	22	10 (45.45)	11 (50.00)	1 (4.55)	2.02 (0.76 - 5.42)*	0.16*	31 (70.45)	13 (29.55)	0.30
		Sin TDM	75	46 (61.33)	25 (33.33)	4 (5.33)	1.15 (0.12 - 11.42)*	0.90**	117 (78.00)	33 (22.00)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 27. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con TDM	23	3 (13.04)	13 (56.52)	7 (30.43)	1.17 (0.28 - 4.93)*	0.83*	19 (41.30)	27 (58.70)	0.64
		Sin TDM	76	10 (13.16)	37 (48.68)	29 (38.16)	0.81 (0.17 - 3.72)*	0.78**	57 (37.50)	95 (62.50)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con TDM	23	7 (30.43)	11 (47.83)	5 (21.74)	1.14 (0.39 - 3.29)*	0.81*	25 (54.35)	21 (45.65)	0.18
		Sin TDM	75	29 (38.67)	40 (53.33)	6 (8.00)	3.45 (0.81 - 14.65)*	0.08**	98 (65.33)	52 (34.67)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con TDM	23	2 (8.70)	9 (39.13)	12 (52.17)	0.59 (0.10 - 3.56)*	0.56*	13 (28.26)	33 (71.74)	0.67
		Sin TDM	76	5 (6.58)	38 (50.00)	33 (43.42)	0.91 (0.16 - 5.33)*	0.92**	48 (31.58)	104 (68.42)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 28. Análisis de asociación entre el trastorno depresivo mayor en hombres y las variantes seleccionadas por su posible participación en el suicidio.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs244468 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	12	4 (33.33)	8 (66.67)	0 (0.00)	0.67 (0.17 - 2.61)*	0.56*	16 (66.67)	8 (33.33)	0.12
		Sin TDM	61	12 (19.67)	36 (59.02)	13 (21.31)	0.10 (0.01 - 2.11)**	0.05**	60 (49.18)	62 (50.82)	
rs712177 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	12	3 (25.00)	6 (50.00)	3 (25.00)	0.76 (0.17 - 3.45)*	0.72*	12 (50.00)	12 (50.00)	0.79
		Sin TDM	69	14 (20.29)	37 (53.62)	18 (26.09)	0.78 (0.14 - 4.46)**	0.78**	65 (47.10)	73 (52.90)	
rs2276993 (ARHGAP26)	> 0.05	Con TDM	12	9 (75.00)	3 (25.00)	0 (0.00)	1.24 (0.30 - 5.19)*	0.77*	21 (87.50)	3 (12.50)	1.01
		Sin TDM	67	52 (77.61)	14 (20.90)	1 (1.49)	1.84 (0.07 - 48.68)**	0.68**	118 (88.06)	16 (11.94)	
rs1801018 (BCL2)	> 0.05	Con TDM	12	7 (58.33)	5 (41.67)	0 (0.00)	0.46 (0.13 - 1.62)*	0.22*	19 (79.17)	5 (20.83)	0.04
		Sin TDM	66	21 (31.82)	33 (50.00)	12 (18.18)	0.12 (0.01 - 2.18)**	0.06**	75 (56.82)	57 (43.18)	
rs334558 (GSK3β)	> 0.05	Con TDM	11	5 (45.45)	3 (27.27)	3 (27.27)	0.27 (0.06 - 1.3)*	0.09*	13 (59.09)	9 (40.91)	0.13
		Sin TDM	61	12 (19.67)	27 (44.26)	22 (36.07)	0.33 (0.07 - 1.61)**	0.16**	51 (41.80)	71 (58.20)	
rs3732361 (GSK3β)	> 0.05	Con TDM	12	5 (41.67)	5 (41.67)	2 (16.67)	0.48 (0.12 - 1.93)*	0.30*	15 (62.50)	9 (37.50)	0.16
		Sin TDM	65	15 (23.08)	31 (47.69)	19 (29.23)	0.32 (0.05 - 1.86)**	0.19**	61 (46.92)	69 (53.08)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 28. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				T/T	T/G	G/G			T	G	
rs13094 (LPAR1)	> 0.05	Con TDM	12	2 (16.67)	6 (50.00)	4 (33.33)	1.05 (0.19 - 5.89)*	0.95*	10 (41.67)	14 (58.33)	0.63
		Sin TDM	67	13 (19.40)	37 (55.22)	17 (25.37)	1.53 (0.24 - 9.67)**	0.65**	63 (47.01)	71 (52.99)	
rs15991 (LPAR1)	> 0.05	Con TDM	12	4 (33.33)	7 (58.33)	1 (8.33)	1.01 (0.27 - 3.81)*	0.99*	15 (62.50)	9 (37.50)	0.95
		Sin TDM	68	23 (33.82)	40 (58.82)	5 (7.35)	1.15 (0.11 - 12.62)**	0.91**	86 (63.24)	50 (36.76)	
rs470335 (MBP)	> 0.05	Con TDM	12	8 (66.67)	3 (25.00)	1 (8.33)	0.58 (0.14 - 2.40)*	0.45*	19 (79.17)	5 (20.83)	0.78
		Sin TDM	64	37 (57.81)	24 (37.50)	3 (4.69)	1.54 (0.14 - 16.80)**	0.72**	98 (76.56)	30 (23.44)	
rs470493 (MBP)	> 0.05	Con TDM	12	8 (66.67)	3 (25.00)	1 (8.33)	0.53 (0.13 - 2.21)*	0.38*	19 (79.17)	5 (20.83)	0.61
		Sin TDM	62	34 (54.84)	24 (38.71)	4 (6.45)	1.06 (0.10 - 10.84)**	0.96**	92 (74.19)	32 (25.81)	
rs555895 (PTEN)	> 0.05	Con TDM	11	5 (45.45)	2 (18.18)	4 (36.36)	0.16 (0.03 - 0.92)*	0.02*	12 (54.55)	10 (45.45)	0.43
		Sin TDM	65	13 (20.00)	33 (50.77)	19 (29.23)	0.55 (0.12 - 2.43)**	0.43**	59 (45.38)	71 (54.62)	
rs7208282 (SKA2)	> 0.05	Con TDM	10	7 (70.00)	2 (20.00)	1 (10.00)	0.41 (0.08 - 2.15)*	0.28*	16 (80.00)	4 (20.00)	0.78
		Sin TDM	64	36 (56.25)	25 (39.06)	3 (4.69)	1.71 (0.16 - 18.97)**	0.66**	97 (75.78)	31 (24.22)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

Tabla 28. Cont.

SNP ID (gen)	Equilibrio de Hardy-Weinberg	Muestra	N	Genotipo n (%)			Odds ratio (95% CI)	Cálculo P del odds ratio	Frecuencia alélica (%)		Diferencia en la frecuencia alélica: P
				A/A	A/G	G/G			A	G	
rs7208505 (SKA2)	> 0.05	Con TDM	12	2 (16.67)	5 (41.67)	5 (41.67)	0.55 (0.09 - 3.42)*	0.51*	9 (37.50)	15 (62.50)	0.76
		Sin TDM	67	7 (10.45)	32 (47.76)	28 (41.79)	0.63 (0.10 - 3.92)**	0.61**	46 (34.33)	88 (65.67)	
rs1062677 (SLC4A4)	> 0.05	Con TDM	12	5 (41.67)	5 (41.67)	2 (16.67)	1.08 (0.28 - 4.15)*	0.91*	15 (62.50)	9 (37.50)	0.90
		Sin TDM	67	28 (41.79)	26 (38.81)	13 (19.40)	0.86 (0.15 - 5.04)**	0.87**	82 (61.19)	52 (38.81)	
rs3775162 (SLC4A4)	> 0.05	Con TDM	12	3 (25.00)	4 (33.33)	5 (41.67)	0.23 (0.04 - 1.35)*	0.09*	10 (41.67)	14 (58.33)	0.20
		Sin TDM	68	5 (7.35)	29 (42.65)	34 (50.00)	0.25 (0.04 - 1.36)**	0.09**	39 (28.68)	97 (71.32)	

* Resultado del genotipo heterocigoto; ** Resultado del genotipo homocigoto; CI, Intervalo de confianza; TDM, trastorno depresivo mayor.

8.4. Colección generada de muestras de ADN, ARNt y ADNc

Durante la realización del proyecto se recolectaron muestras de ARNt y ADNc de participantes con SDM, con y sin IS (Tabla 29) y de controles (Tabla 30) para la creación de un banco de muestras a partir de leucocitos (Figura 3).

En total se recolectaron 16 muestras de ARNt y ADNc de participantes con SDM (Tabla 29). De estas muestras, 7 pertenecen a participantes que presentaron IS. Respecto a la depresión, 6 participantes presentaron SDM mientras que los demás tuvieron diagnóstico de depresión entre mínimo y moderado. Durante la creación de este banco se descartaron 3 muestras que no cumplieron con los criterios de calidad de la extracción.

De los controles (Tabla 30) se recolectaron un total de 17 muestras (12 mujeres y 5 hombres). De este grupo se descartaron 8 muestras por presentar depresión leve a moderada.

Tabla 29. Banco de muestras de ARNt y ADNc de participantes con depresión.

ID	Trastorno	IS	Depresión	Sexo	Edad	Concentración de ADN [ng/μl]	Concentración de ARN [ng/μl]	Concentración de ADNc [ng/μl]
PX1	TB	Si	SDM	M	37	50.00	21.10	2004.10
PX2	TB	Si	SDM	M	20	759.00	110.20	2354.90
PX3	TB	Si	SDM	F	61	87.40	111.70	1715.90
PX4	Ninguno	No	SDM	M	27	535.10	40.70	2442.10
Px5	Esquizofrenia	Si	SDM	M	45	435.60	12.80	1532.90
Px6	Esquizofrenia	Si	SDM	M	60	721.20	20.10	1867.50
Px7	Ninguno	No	Mínima	F	28	1571.30	48.80	1558.60
Px8	Ninguno	No	Leve	F	22	290.10	121.80	1361.40
Px9	Ninguno	No	mínima	M	24	43.40	135.30	1541.40

F, femenino; M, masculino; Px, paciente; SDM, síndrome depresivo mayor; TB, trastorno bipolar.

Tabla 29. Cont.

ID	Trastorno	IS	Depresión	Sexo	Edad	Concentración de ADN [ng/μl]	Concentración de ARN [ng/μl]	Concentración de ADNc [ng/μl]
Px10	Ninguno	No	moderada	M	21	219.40	57.80	1737.90
Px11	Déficit de atención	Si	moderada	F	21	1979.90	74.10	1827.40
Px12	Ninguno	No	moderada	M	22	1568.30	5.50	2033.10
Px13	Ninguno	Si	moderada	F	27	554.10	76.50	2626.40
Px14	Ninguno	No	leve	F	26	532.10	19.60	2078.60
Px15	Ninguno	No	moderada	F	21	622.60	19.00	2022.00
Px16	Ninguno	No	Mínima	F	23	414.70	8.40	2118.70

F, femenino; M, masculino; Px, paciente; SDM, síndrome depresivo mayor; TB, trastorno bipolar.

Tabla 30. Banco de muestras de ARNt y ADNc de controles.

ID	Sexo	Edad	Concentración de ADN [ng/ μ l]	Concentración de ARN [ng/ μ l]	Concentración de ADNc [ng/ μ l]
C1	M	24	172.80	19.60	1843.70
C2	F	21	1867.2	20.20	1583.30
C3	F	23	2117.3	25.30	1452.50
C4	M	22	585.2	15.80	1191.90
C5	F	22	257.2	27.10	1230.00
C6	F	25	249.5	41.80	1361.40
C7	F	21	353.8	129.80	1624.00
C8	F	21	12.9	39.10	2311.90
C9	M	22	40.6	10.60	1444.80
C10	F	24	494.2	21.40	1692.90
C11	M	23	230	51.90	1331.30
C12	F	21	1370.1	90.20	1675.20
C13	F	22	2602.1	12.00	1523.80
C14	F	27	1220.2	30.50	1460.70

F, femenino; M, masculino.

Tabla 30. Cont.

ID	Sexo	Edad	Concentración de ADN [ng/μl]	Concentración de ARN [ng/μl]	Concentración de ADNc [ng/μl]
C15	M	26	1031.4	52.00	2998.60
C16	F	25	512.9	5.50	1681.40
C17	F	23	2160.7	5.20	2080.90

F, femenino; M, masculino.

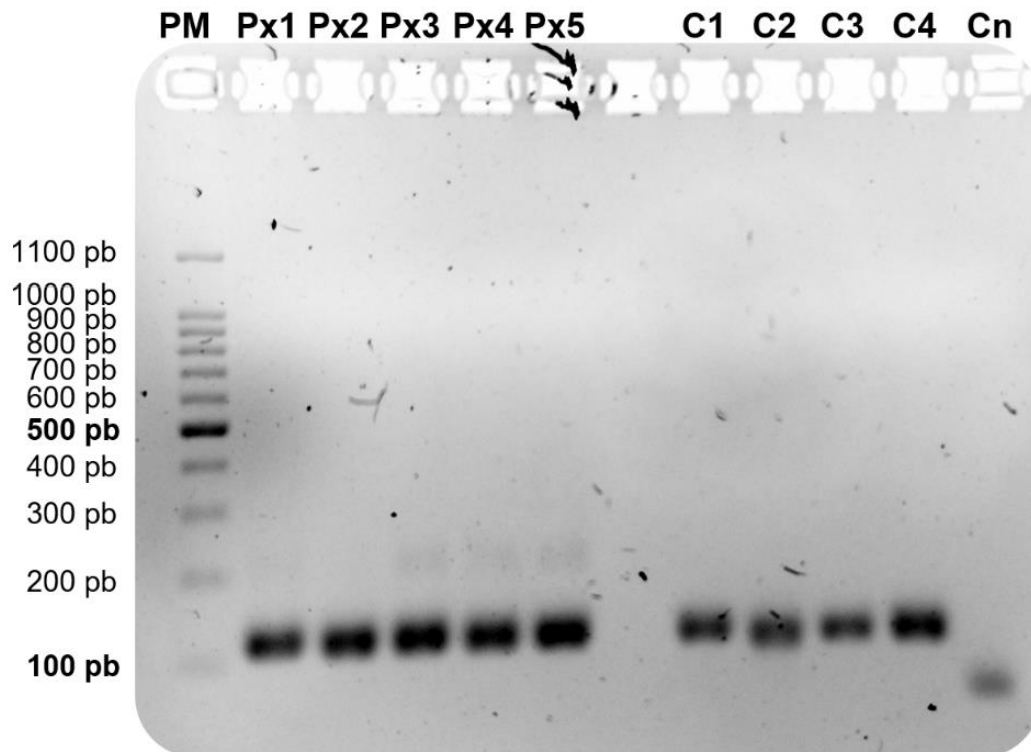


Figura 3. Evaluación de la calidad de las muestras de ADNc. Evaluación de las primeras muestras de ADNc obtenidas de pacientes y controles. Gel de agarosa al 2%. C, control; Cn, control negativo; pb, pares de bases; PM, peso molecular; Px, paciente.

CAPÍTULO IX: DISCUSIÓN

En el presente trabajo se seleccionaron genes y algunas de sus variantes de interés para el diagnóstico objetivo y preciso de la conducta suicida. Como resultado de los estudios de asociación realizados destacaron cuatro variantes: los SNPs rs1801018 del gen *BCL2*, rs244468 del gen *ARHGAP26* y rs555895 del gen *PTEN* por su efecto protector frente al SDM y TB, SDM y TDM, respectivamente. Así como el SNP rs7208282 del gen *SKA2* por ser un posible factor de riesgo en el TDM.

Los análisis comenzaron con el gen codificante de la proteína activadora de GTPasa RhoA 26 (*ARHGAP26*). Este gen forma parte de una familia de interruptores moleculares que juegan un papel importante en la regulación de células tumorales. *ARHGAP26* potencia la hidrólisis de las GTPasas y favorece su transición de una forma activa a una forma inactiva, lo que inhibe la transducción de señales. Numerosos estudios han demostrado la expresión y la participación de *ARHGAP26* en la tumorigénesis y la progresión tumoral ¹¹⁴, no obstante, su participación en suicidio aún no ha sido explorado. A la fecha, los estudios recientes de SNPs en este gen han aportado conocimiento sobre la posible patogenia compartida de la enfermedad de Alzheimer y enfermedades cardiovasculares ¹¹⁵.

Hasta este momento, los SNPs rs244468, rs712177 y rs2276993 no han sido explorados en ninguna otra enfermedad. Por lo que este es el primer reporte del posible efecto protector que tiene el SNP rs244468 contra el SDM en las mujeres con TB y TDM. Se requieren futuros estudios para determinar el mecanismo por el que esta variante podría estar implicada en el posible efecto protector y el mecanismo por el que lo confiere.

En lo que respecta a la proteína derivada del gen 2, causante de leucemia/linfoma en células B (*BCL2*), se seleccionó porque puede conferir un control negativo sobre la muerte celular programada ^{27,116,117}. Su participación en depresión y suicidio ha sido asociada en estudios previos, indicando que es un elemento importante para la exploración en la búsqueda de biomarcadores ^{22,25,27,31,32,49–62}. En esta área ya se ha encontrado que existe una corregulación entre *BCL2* y el miARN mir-hsa34-a. Este es un fenómeno que se observa comúnmente en el cerebro y que enfatiza la importancia de considerar toda la red de miARN – ARNm así como el contexto celular al interpretar los probables cambios en la abundancia de estos elementos ³⁷.

Los cambios en la expresión de *BCL2* estudiados en sangre periférica sugieren que este factor de transcripción también es fundamental en el mecanismo protector que tienen el litio y la clozapina para prevenir el suicidio ³¹. En lo que a esto respecta, la proteína *BCL2* es una proteína neuroprotectora importante, con posibles efectos antiapoptóticos que juegan un papel esencial en la fisiopatología del TB. Varios estudios respaldan que el tratamiento con litio aumenta la transcripción de *BCL2* y los niveles de proteína; sin embargo, otros estudios encontraron discrepancias o no revelaron ningún efecto significativo. No obstante, las estrategias que aumentan los niveles de *BCL2* han demostrado una sólida protección de las neuronas. Debido a los efectos neuroprotectores del litio y su asociación con *BCL2*, la evidencia concluyó que después de 4 semanas de tratamiento, los niveles de *BCL2* en la corteza prefrontal (hipocampo y giro dentado) aumentan notablemente ⁵⁷. Además este gen ha mostrado la capacidad de predecir los intentos de suicidio en mujeres ³¹.

Referente al SNP rs1801018 del gen *BCL2*, se encontró una posible asociación con el SDM. Este SNP ha sido estudiado previamente en distintos trastornos mentales ^{26–29}. En uno de estos estudios, Zhang *et al.*, 2014, evaluaron esta variante en 790 pacientes con TDM, estratificados por su resistencia al tratamiento (178 pacientes con resistencia y 612 pacientes sin resistencia) y en 725 controles en población China. En esta evaluación encontraron que el SNP rs1801018 funciona como *tag*SNP para el TDM. No obstante, en nuestro estudio este SNP no resultó asociado con el TDM.

Otros dos estudios muestran, de manera similar a nuestro trabajo, un posible efecto protector de esta variante. El primero de ellos realizado en veteranos de guerra con trastorno de estrés postraumático, en donde tanto el alelo menor, como sus portadores, se encuentran en menor proporción respecto a los controles ²⁹. En el segundo estudio, se encontró que el genotipo G/G del SNP rs1801018 está asociado con una mortalidad más baja y mejores resultados de recuperación en personas que sufrieron lesión cerebral traumática ²⁶.

En este punto, resulta particularmente interesante la discrepancia entre lo observado en nuestra investigación y en lo reportado por Zhang *et al.*, 2014, ya que ambos estudios comparten una población similar. Esta diferencia en el resultado puede deberse a las dificultades que representa el diagnosticar de manera precisa, bajo el mismo criterio, a una persona con TDM ¹¹⁸. Otro motivo puede ser que, en nuestra investigación, contamos con una mayor proporción de muestras de pacientes con TB bajo un episodio de depresión, siendo esto lo que pudo generar la diferencia en el resultado de asociación.

En relación a la glucógeno sintasa/cinasa 3-beta (*GSK3β*), se seleccionó por su rol en el metabolismo de la glucosa, en donde participa en la regulación de numerosas vías de señalización críticas que influyen en el ciclo celular, la expresión génica y la apoptosis ^{80,119}. En las neuronas juega un papel importante en la organización y remodelación del citoesqueleto, la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la resistencia a la lesión neuronal ¹¹⁹.

Diversos estudios indican que la regulación anormal de *GSK3β* se presenta en la fisiopatología de los desórdenes del estado de ánimo y de manera más reciente se ha vinculado con el suicidio ^{25,31,119}. Mientras que en modelos animales la activación de *GSK3β* se asoció con comportamientos depresivos y maníacos que fueron suprimidos por la inhibición enzimática. En humanos se ha encontrado que las mutaciones en los genes que promueven la activación de esta cinasa proinflamatoria se asocian con un mayor riesgo de suicidio ^{25,119}. Además, Kalkman H.O. (2021) establece que el incremento de *GSK3β* aumenta el riesgo de suicidio debido a que inhibe la función del factor de transcripción NRF2 y por lo tanto, suprime la transcripción de genes como *IL10*, *IL1-RA*, *SOCS3*, *BDNF*, *BCL2* y *BCL_{xL}*, que codifican proteínas con funciones antioxidantes, antiinflamatorias e implicadas en la regulación de la autofagia, la función mitocondrial y la eliminación de proteínas dañadas ²⁵. Aunado a lo anterior, distintos grupos de investigación encontraron que la subexpresión de *GSK3β* podría funcionar como un biomarcador asociado al suicidio ^{22,31}.

De *GSK3β* se estudiaron las variantes rs3732361 y rs334558. La primera de estas variantes se ha asociado con la susceptibilidad al Alzheimer ¹²⁰. La variante rs334558 se ha asociado principalmente con la esquizofrenia y el TB ^{121–125}, destacándose como un posible biomarcador para distinguir entre estos dos trastornos. Además, esta variante se ha asociado con el TDM ^{126–130}, vinculándose a la remisión en este trastorno.

No obstante, en nuestros análisis estas variantes no resultaron asociadas a ninguna de las características estudiadas, incluidos el TDM y el TB. Esto se puede deber a diferencias genéticas y epigenéticas entre las poblaciones, ya que estas variantes se han asociado principalmente en población asiática. Además, comparados con otros estudios, nuestros análisis de asociación con el TB y el TDM implican una estratificación que resulta en una población de menor tamaño respecto a las otras investigaciones ^{122,127,129,130}. Por lo tanto, es necesario incrementar el número de muestras en nuestro estudio para poder llegar a conclusiones más precisas respecto a la asociación de estas variantes con el TB y el TDM en nuestra población.

Con poca exploración en la conducta suicida, se ha encontrado que el gen *LPAR1* es modulado por medicamentos que se usan en la práctica clínica para tratar las tendencias suicidas ²². De este gen se estudiaron las variantes rs13094 y rs15991. Estas variantes no se han investigado previamente y en nuestro estudio no mostraron asociación con ninguna de las características evaluadas.

La proteína básica de mielina (MBP), la segunda proteína más abundante en la mielina del sistema nervioso central, es responsable de la adhesión de las superficies citosólicas de la mielina compacta multicapa ⁸⁴. Es otro de los genes seleccionados que tiene poca exploración en la conducta suicida donde se ha encontrado que es uno de los principales genes expresados en personas que completaron el suicidio ³⁴. De este gen se seleccionaron las variantes rs470335 y rs470493. Estas variantes no han sido exploradas previamente y en nuestro estudio no mostraron asociación con ninguna de las características evaluadas.

El homólogo de fosfatasa y tensina (*PTEN*) codifica una fosfatasa reconocida por su papel en la supresión de tumores. *PTEN* ejerce muchos de sus efectos sobre las células mediante la desfosforilación del fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃, por sus siglas en inglés), lo que impide la activación de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la quinasa de serina-treonina 1 conocida como Akt ¹³¹. Distintos estudios indican que el estrés crónico promueve un incremento en la expresión de *PTEN* en cerebro de ratón y su delección condicionada tiene como consecuencia un aumento en el tamaño de las neuronas y en su complejidad dendrítica ^{131–133}. Estos estudios coinciden en que la administración sistémica de inhibidores de *PTEN* reducen los comportamientos similares a la depresión en ratones y por lo tanto, la manipulación de su expresión tiene un potencial antidepresivo ^{132,133}.

En lo que respecta a su exploración en humano, se ha reportado que los niveles de *PTEN* aumentan a la par que las actividades de PI3K y Akt se reducen en la corteza cerebral e hipocampo de personas que padecían depresión al momento de quitarse la vida ^{132,133}. Junto a esto, los cambios de expresión de *PTEN* en sangre periférica de pacientes con TB indican que este elemento podría servir como biomarcador para predecir futuras hospitalizaciones por intentos de suicidio ²².

En este estudio, la variante rs555895 del gen *PTEN*, ampliamente estudiada en cáncer ^{134–139}, mostró un posible efecto protector en los participantes con TDM heterocigotos, por lo que es el primer reporte de asociación de esta variante con un trastorno psiquiátrico.

El gen *SKA2* (Spindle and Kinetochore Associated Complex Subunit 2) desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la placa metafásica y el silenciamiento del punto de control del huso durante la mitosis ¹⁰⁹. Estudios *post mortem* en cerebro permitieron observar que la subexpresión de este gen, mediada por regulación epigenética, particularmente la metilación, se asocia al suicidio ^{33,107,108}. Este hallazgo se extendió a muestras de sangre periférica, donde Niculescu y colaboradores (2016) encontraron una disminución de los niveles de expresión de *SKA2* en sangre de personas que fallecieron por suicidio, esto respecto a controles y pacientes psiquiátricos con IS ³¹.

De las variantes estudiadas para este gen, el SNP rs7208282 mostró ser un posible factor de riesgo asociado al TDM en las personas con el genotipo T/T. Esta es la primera asociación de este polimorfismo con un trastorno psiquiátrico.

En contraste, el SNP rs7208505 ha sido ampliamente estudiado en la conducta suicida ^{33,86,89,99,102–104,107,109,140–143}. Este SNP se ubica en la región 3' UTR del gen. Los estudios resaltan que el alelo G está asociado con la hipermetilación de *SKA2* y con una expresión disminuida en la corteza prefrontal de las víctimas de suicidio. Además, las variaciones genéticas y epigenéticas de *SKA2* se han asociado con intentos de suicidio y conducta suicida ⁹⁹. Sin embargo, en nuestro estudio esta variante no resultó asociada con ninguna de las características analizadas. Por lo que, resulta necesario incrementar el total de muestra para determinar de manera precisa si esta variante es un biomarcador de la conducta suicida en nuestra población.

SLC4A4 codifica un cotransportador de bicarbonato de sodio implicado en la regulación del pH en el espacio extracelular del cerebro ¹¹². Este gen mostró ser el mejor biomarcador individual para predecir la IS y hospitalizaciones en la investigación de Niculescu *et al.*, 2015 ³⁴.

Las variantes rs1062677 y rs3775162 de dicho gen, no han sido exploradas previamente en ningún trastorno psiquiátrico y en nuestro estudio no mostraron asociación con ninguna de las características estudiadas.

CAPÍTULO X: CONCLUSIONES

Se seleccionaron 8 genes y 15 variantes utilizando un método de priorización de datos a partir de una secuenciación previa de exoma dirigido que abarcó 33 genes y 5091 variantes de interés.

Se determinó el genotipo de las 15 variantes seleccionadas en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor y en controles.

No se halló asociación de las variantes de nueva exploración (rs712177, rs2276993, rs13094, rs15991, rs470335, rs470493, rs555895, rs1062677 y rs3775162), con el síndrome depresivo mayor, la ideación suicida, el trastorno bipolar, ni el trastorno depresivo mayor en población del noreste de México.

No hubo asociación de las variantes rs3732361, rs334558 y rs7208505, con el síndrome depresivo mayor, la ideación suicida, el trastorno bipolar, ni el trastorno depresivo mayor en población del noreste de México.

Se encontró que el genotipo homocigoto para el alelo T del SNP rs1801018 (gen *BCL2*) podría tener una protección contra el síndrome depresivo mayor y el trastorno bipolar en población del noreste de México.

Se determinó que el genotipo A/G del SNP rs244468 (gen *ARHGAP26*) podría tener una protección frente al síndrome depresivo mayor en mujeres del noreste de México.

Se encontró que el genotipo homocigoto para el alelo T del SNP rs7208282 (gen *SKA2*) podría ser un factor de riesgo en el trastorno depresivo mayor en población del noreste de México.

Se encontró que el genotipo T/G del SNP rs555895 (gen *PTEN*) podría tener un efecto protector contra el trastorno depresivo mayor en población del noreste de México.

Se generó un banco de 32 muestras de ARN total y sus respectivas bibliotecas de ADNc en población mexicana con síndrome depresivo mayor y en controles.

Los principales aportes de este estudio lo constituyen: 1) una lista de genes priorizados para la búsqueda de biomarcadores basada en su función, interacción y expresión génica en sangre, 2) la recolección y procesamiento de 32 muestras de material genético que cumplen con los criterios de calidad requeridos, así como la captura de los datos clínicos y epidemiológicos asociados a estas muestras, 3) el hallazgo de un posible efecto protector del SNP rs1801018 del gen *BCL2* que no ha sido reportado previamente para nuestra población, 4) el primer reporte del SNP rs7208282 (gen *SKA2*) como un factor de riesgo en el trastorno depresivo mayor y 5) el primer reporte de un efecto protector de los SNPs rs244468 (gen *ARHGAP26*) y rs555895 (gen *PTEN*) frente al síndrome depresivo mayor y trastorno depresivo mayor, respectivamente.

CAPÍTULO XI: PERSPECTIVAS

A través de algoritmos de *machine learning*, explorar patrones de asociación entre las variantes estudiadas, incluyendo aquellas que, de manera individual, no hubiesen mostrado asociación.

Aumentar el número de muestras para incrementar el poder estadístico y determinar si las variantes estudiadas están asociadas al suicidio en el trastorno bipolar y en el trastorno depresivo mayor de manera independiente.

Evaluar los cambios en la expresión de los genes seleccionados previamente a partir de muestras de leucocitos de pacientes con síndrome depresivo mayor.

Evaluar la posible asociación de la variante rs1801018 con los cambios en la expresión del gen *BCL2* en leucocitos de personas con SDM.

Evaluar la posible asociación de la variante rs244468 con los cambios en la expresión del gen *ARHGAP26* en leucocitos de personas con SDM.

Evaluar la posible asociación de la variante rs7208282 con los cambios en la expresión del gen *SKA2* en leucocitos de personas con TDM.

Evaluar la posible asociación de la variante rs555895 con los cambios en la expresión del gen *PTEN* en leucocitos de personas con TDM.

CAPÍTULO XII: REFERENCIAS

1. U.S. Department of Health and Human Services. Frequently Asked Questions About Suicide. 21-MH-6389 <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/suicide-faq> (2021).
2. Nogales corpas, J. M. Aproximación social y cultural al fenómeno del suicidio. *Comunidades étnicas amerindias. Gaz. Antropol.* **27**, (2011).
3. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643> (2021).
4. Cervantes, C. A. D. & Montañó, A. M. P. Study of suicide burden of mortality in México 1990-2017. *Rev. Bras. Epidemiol.* **23**, 1–14 (2020).
5. INEGI. Estadísticas a Propósito Del Día Mundial Para La Prevención del Suicidio. Comunicado De Prensa Núm . 422 / 20. 422/20 7 (2019).
6. INEGI. Estadísticas a Propósito Del Día Mundial Para La Prevención Del Suicidio. 1–5 (2022).
7. De la Fuente, J. R. & Heinze, G. *Salud Mental y Medicina Psicológica*. (Editorial McGraw Hill, 2018).
8. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Definiciones: Violencia Autodirigida. <https://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/definiciones.html>. (2017).
9. Clayton, P. J. Suicidal Behavior and Self-Injury. in *MSD Manual, Mental Health Disorders* (2018).
10. Dr. Kelly Posner Gerstenhaber. The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C--SSRS). (The Columbia Lighthouse Project-, 2016).
11. Hidalgo Rasmussen, C., H. S. M. A. Comportamientos de riesgo de suicidio y calidad de vida, por género, en adolescentes mexicanos, estudiantes de preparatoria. *Cien. Saude Colet.* (2015) doi:10.1590/1413---812320152011.18692014.
12. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Suicidio: Factores de riesgo y protectores. <https://www.cdc.gov/violenceprevention/suicide/riskprotectivefactors.html>. (2017).
13. Ministerio de Sanidad, P. S. e I. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. in (2012).
14. Morfin López, T. Fenómeno suicida: un acercamiento transdisciplinario. (El Manual Moderno, 2015).
15. Courtet, P. Understanding Suicide, From Diagnosis to Personalized Treatment. (Springer, 2016).
16. Goñi Sarriés, Adriana, Miriam Blanco, Leire Azcárate, Rubén Peinado, J. J. L.-G. Are Previous Suicide Attempts a Risk Factor for Completed Suicide? *Psicothema* **30**, 33–38 (2018).
17. Zhou, Y. *et al.* Suicide and suicide behaviors: A review of transcriptomics and multiomics studies in psychiatric disorders. *J. Neurosci. Res.* **98**, 601–615 (2020).
18. Ministerio de Sanidad, P. S. e I. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. in (2013).
19. Clinic, M. Trastorno bipolar. <https://www.mayoclinic.org/es--es/diseases--conditions/bipolar-disorder/symptoms--causes/syc--20355955> (2018).
20. The Columbia Lighthouse proyect. About the Columbia Protocol (C--SSRS). <http://cssrs.columbia.edu/the---columbia---scale---c---ssrs/about---the---scale>. (2016).
21. L. Oyejide, O.R. Mendes, I. M. Applications in Nonclinical Drug Development. in *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development* (2017).
22. Niculescu, A. B. *et al.* Precision medicine for suicidality: From universality to subtypes and personalization. *Mol. Psychiatry* **22**, 1250–1273 (2017).
23. Videtič Paska, A. & Kouter, K. Machine learning as the new approach to understand biomarkers

- of suicidal behavior. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **21**, 398–408 (2021).
24. Bauer, M. E. & Teixeira, A. L. Inflammation in psychiatric disorders: What comes first? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1437**, 57–67 (2019).
 25. Kalkman, H. O. The GSK3-NRF2 Axis in Suicide. *Psychiatry International* vol. 2 (2021).
 26. Hoh, N. Z. *et al.* BCL2 genotypes: Functional and neurobehavioral outcomes after severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* **27**, 1413–1427 (2010).
 27. Zhang, C. *et al.* Influence of BCL2 gene in major depression susceptibility and antidepressant treatment outcome. *J. Affect. Disord.* **155**, 288–294 (2014).
 28. Pirumyan, K. & Boyajyan, A. Study of association between schizophrenia and functional polymorphisms of genes encoding Bcl-2 family proteins. **1**, 28–34 (2014).
 29. Avetyan, D., Arakelyan, A. & Mkrtchyan, G. Association of Bax and Bcl-2 Functional Polymorphisms and Protein Levels with Posttraumatic Stress Disorder. *J. Biosci. Med.* **06**, 23–32 (2018).
 30. Schiweck, C. *et al.* Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression. *Transl. Psychiatry* **10**, (2020).
 31. Levey, D. F. *et al.* Towards understanding and predicting suicidality in women: Biomarkers and clinical risk assessment. *Mol. Psychiatry* **21**, 768–785 (2016).
 32. Le-Niculescu, H. *et al.* Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol. Psychiatry* **18**, 1249–64 (2013).
 33. Guintivano, J. *et al.* Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *Am. J. Psychiatry* **171**, 1287–1296 (2014).
 34. Niculescu, A. B. *et al.* Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol. Psychiatry* **20**, 1266–1285 (2015).
 35. Dada, O. *et al.* Epigenetic studies in suicidal ideation and behavior. *Psychiatr. Genet.* **31**, 205–215 (2021).
 36. Squassina, A. *et al.* MicroRNA expression profiling of lymphoblasts from bipolar disorder patients who died by suicide, pathway analysis and integration with postmortem brain findings. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **34**, 39–49 (2020).
 37. Smalheiser, N. R. *et al.* MicroRNA expression is down-regulated and reorganized in prefrontal cortex of depressed suicide subjects. *PLoS One* **7**, 1–11 (2012).
 38. Hilario Blasco-Fontecilla, Jorge Lopez-Castroman, Lucas Giner, Enrique Baca-Garcia, M. A. O. Predicting Suicidal Behavior: are we really that far along? Comment on ‘Discovery and Validation of Blood Biomarkers for Suicidability’. *Curr Psychiatry Rep* **15**, (2013).
 39. Van der Auwera, G. A. & O’Connor, B. D. *Genomics in the Cloud: Using Docker, GATK, and WDL in Terra.* (O’Reilly Media, Inc., 2020).
 40. Cingolani, P. *et al.* A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. **6**, 80–92 (2012).
 41. McLaren, W. *et al.* The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* **17**, 1–14 (2016).
 42. QIAGEN. QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook. 1–72 (2016).
 43. Ansel, F. M. *Current Protocols in Molecular Biology (Current Protocols).* (Brooklyn, NY and Wiley and Sons--Interscience, 2003).
 44. ThermoFisherScientific. Nucleic Acid Thermo Scientific NanoDrop Spectrophotometers. 30 (2010).
 45. BioRad. Gel Doc™ XR + and ChemiDoc™ XRS + Systems with Image Lab™. 236 (2014).
 46. QIAGEN. AllPrep DNA / RNA / miRNA Universal Handbook. 1–76 (2020).
 47. Applied Biosystems. High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits for 200 and 1000

- Reactions Protocol (Rev E). *Manual* 1–29 (2010).
48. Serna Rodríguez, M. F. Búsqueda de biomarcadores genómicos asociados al suicidio en pacientes mexicanos con síndrome depresivo mayor. (Universidad Autónoma de Nuevo León, 2019).
 49. Ovalle Carcaño, A. Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido. (2021).
 50. Dwivedi, Y. MicroRNAs in depression and suicide: Recent insights and future perspectives. *J. Affect. Disord.* **240**, 146–154 (2018).
 51. Shi, Y., Wang, Q., Song, R., Kong, Y. & Zhang, Z. Non-coding RNAs in depression: Promising diagnostic and therapeutic biomarkers. *EBioMedicine* **71**, 103569 (2021).
 52. Ortega, M. A. *et al.* Micrnas as critical biomarkers of major depressive disorder: A comprehensive perspective. *Biomedicines* **9**, (2021).
 53. Serafini, G. *et al.* The involvement of micrnas in major depression, suicidal behavior, and related disorders: A focus on miR-185 and miR-491-3p. *Cell. Mol. Neurobiol.* **34**, 17–30 (2014).
 54. Dwivedi, Y. Pathogenetic and therapeutic applications of microRNAs in major depressive disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **64**, 341–348 (2016).
 55. Cholewinski, T., Pereira, D., Moerland, M. & Jacobs, G. E. MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **11**, 204512532110368 (2021).
 56. Serafini, G. *et al.* The potential of microRNAs as putative biomarkers in major depressive disorder and suicidal behavior. *Biomarkers in Neuropsychiatry* **5**, 100035 (2021).
 57. Ovcharenko, L., Cavalcanti, S. L. H., Ruiz, A. C., Garcia, N. & Machado-Vieira, R. Biological Targets Underlying the Antisuicidal Effects of Lithium. *Curr. Behav. Neurosci. Reports* **7**, 165–174 (2020).
 58. Cao, L. H. *et al.* PI3K–AKT signaling activation and icariin: The potential effects on the perimenopausal depression-like rat model. *Molecules* **24**, (2019).
 59. Manji, H. K., Moore, G. J. & Chen, G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: A role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J. Clin. Psychiatry* **58**, 82–96 (1997).
 60. Guan, L. *et al.* The involvement of ERK/CREB/Bcl-2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats. *Brain Res. Bull.* **99**, 1–8 (2013).
 61. Szuster-Ciesielska, A. *et al.* Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **32**, 686–694 (2008).
 62. Meisam Amidfar, Zahra Karami, Gholam Reza Kheirabadi, Hamid Afshar, A. E. Expression of Bcl 2 and Bax genes in peripheral blood lymphocytes of depressed and non depressed individuals. *J. Res. Med. Sci.* **24**, 1–5 (2019).
 63. Liu, Z. *et al.* Identification of antisense lncRNAs targeting GSK3 β as a regulator in major depressive disorder. *Epigenomics* **12**, 1725–1738 (2020).
 64. Le-Niculescu, H. *et al.* Precision medicine for mood disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol. Psychiatry* **26**, 2776–2804 (2021).
 65. Muneer, A. Wnt and GSK3 signaling pathways in bipolar disorder: Clinical and therapeutic implications. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **15**, 100–114 (2017).
 66. Roy, B., Wang, Q., Palkovits, M., Faludi, G. & Dwivedi, Y. Altered miRNA expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. *Sci. Rep.* **7**, 1–15 (2017).
 67. Goossens, J., Morrens, M. & Coppens, V. The Potential Use of Peripheral Blood Mononuclear

- Cells as Biomarkers for Treatment Response and Outcome Prediction in Psychiatry: A Systematic Review. *Mol. Diagnosis Ther.* **25**, 283–299 (2021).
68. McCarthy, M. J. *et al.* Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Transl. Psychiatry* **3**, 1–8 (2013).
 69. Miller, J. N. & Black, D. W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.* **22**, (2020).
 70. Kouter, K. & Paska, A. V. Biomarkers for suicidal behavior: MiRNAs and their potential for diagnostics through liquid biopsy - A systematic review. *Epigenomics* **12**, 2219–2235 (2020).
 71. Malhi, G. S. *et al.* Understanding suicide: Focusing on its mechanisms through a lithium lens. *J. Affect. Disord.* **241**, 338–347 (2018).
 72. Costanza, A. *et al.* Neurobiology of suicide: Do biomarkers exist? *Int. J. Legal Med.* **128**, 73–82 (2014).
 73. Jiménez, E. *et al.* Association between GSK3 β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **24**, 510–518 (2014).
 74. Roy, B. *et al.* Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. *Mol. Diagnosis Ther.* **24**, 279–298 (2020).
 75. Jiménez, E. *et al.* Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3 β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **23**, 1452–1462 (2013).
 76. Ren, X., Rizavi, H. S., Khan, M. A., Dwivedi, Y. & Pandey, G. N. Altered Wnt signalling in the teenage suicide brain: Focus on glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **16**, 945–955 (2013).
 77. Mandelli, L. & Serretti, A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**, 2375–2397 (2013).
 78. Yoon, H. K. & Kim, Y. K. Association between glycogen synthase kinase-3 β gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **34**, 331–334 (2010).
 79. Karege, F. *et al.* Protein levels of β -catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3 β in major depression. A study with postmortem prefrontal cortex. *J. Affect. Disord.* **136**, 185–188 (2012).
 80. Duda, P., Hajka, D., Wójcicka, O., Rakus, D. & Gizak, A. GSK3 β : A Master Player in Depressive Disorder Pathogenesis and Treatment Responsiveness. *Cells* **9**, (2020).
 81. Flory, J. D. *et al.* Gene expression associated with suicide attempts in US veterans. *Transl. Psychiatry* **7**, e1226-8 (2017).
 82. Yoshino, Y. & Dwivedi, Y. Non-Coding RNAs in Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior. *Front. Psychiatry* **11**, 1–20 (2020).
 83. Beurel, E. & Joep, R. S. Inflammation and lithium: Clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl. Psychiatry* **4**, 1–7 (2014).
 84. Boggs, J. M. Myelin basic protein: A multifunctional protein. *Cell. Mol. Life Sci.* **63**, 1945–1961 (2006).
 85. Mullins, N. *et al.* Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Transl. Psychiatry* **4**, e474 (2014).
 86. Boks, M. P. *et al.* SKA2 Methylation is Involved in Cortisol Stress Reactivity and Predicts the Development of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) After Military Deployment. *Neuropsychopharmacology* **41**, 1350–1356 (2016).
 87. Calati, R., Nemeroff, C. B., Lopez-Castroman, J., Cohen, L. J. & Galynker, I. Candidate Biomarkers of Suicide Crisis Syndrome: What to Test Next? A Concept Paper. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **23**, 192–205 (2020).

88. Cheung, S., Woo, J., Maes, M. S. & Zai, C. C. Suicide epigenetics, a review of recent progress. *J. Affect. Disord.* **265**, 423–438 (2020).
89. Clive, M. L. *et al.* Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model. *Clin. Epigenetics* **8**, 113 (2016).
90. Fiori, L. M. & Turecki, G. Chapter 14 - Epigenetics of suicidal behaviors. in (eds. Page, A. C. & Stritzke, W. G. K. B. T.-A. to S.) 301–323 (Academic Press, 2020). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814297-4.00014-5>.
91. Johnston, J. N. *et al.* Suicide Biomarkers to Predict Risk, Classify Diagnostic Subtypes, and Identify Novel Therapeutic Targets: 5 Years of Promising Research. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **25**, 197–214 (2022).
92. Kouter, K. & Videtic Paska, A. ‘Omics’ of suicidal behaviour: A path to personalised psychiatry. *World J. psychiatry* **11**, 774–790 (2021).
93. Kouter, K., Zupanc, T. & Videtič Paska, A. Targeted sequencing approach: Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression across blood and brain regions in suicide victims. *World J. Biol. Psychiatry* 1–12 (2022) doi:10.1080/15622975.2022.2046291.
94. Lengvenyte, A., Conejero, I., Courtet, P. & Olié, E. Biological bases of suicidal behaviours: A narrative review. *Eur. J. Neurosci.* **53**, 330–351 (2021).
95. Lutz, P. E., Mechawar, N. & Turecki, G. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Mol. Psychiatry* **22**, 1395–1412 (2017).
96. Mamdani, F. *et al.* Identification of potential blood biomarkers associated with suicide in major depressive disorder. *Transl. Psychiatry* **12**, 1–10 (2022).
97. Mustafin, R. N. *et al.* Epigenetics of suicidal behavior. *Vavilov J. Genet. Breed.* **23**, 600–607 (2019).
98. Niculescu, A. B. *et al.* Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Mol. Psychiatry* **20**, 286–288 (2015).
99. Nobile, B. *et al.* Polymorphisms of stress pathway genes and emergence of suicidal ideation at antidepressant treatment onset. *Transl. Psychiatry* **10**, 1–11 (2020).
100. Park, C. *et al.* Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **102**, 139–152 (2019).
101. Policicchio, S., Dempster, E. & Murphy, T. Deciphering the epigenetic landscape of suicidal behaviour: a review of current findings, caveats and future directions. *OBM Genet.* **2**, 1 (2018).
102. Roy, B. & Dwivedi, Y. Understanding the neuroepigenetic constituents of suicide brain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **157**, 233–262 (2018).
103. Sadeh, N. *et al.* SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans. *Mol. Psychiatry* **21**, 357–363 (2016).
104. Sadeh, N. *et al.* Epigenetic variation at SKA2 predicts suicide phenotypes and internalizing psychopathology. *Depress. Anxiety* **33**, 308–315 (2016).
105. Schneider, E., El Hajj, N., Müller, F., Navarro, B. & Haaf, T. Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenet. Genome Res.* **146**, 19–27 (2015).
106. Wilcox, H. C. *et al.* Traumatic stress interacts with bipolar disorder genetic risk to increase risk for suicide attempts. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **56**, 1073–1080 (2017).
107. Kaminsky, Z. *et al.* Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Transl. Psychiatry* **5**, 1–7 (2015).
108. Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Zhang, H., Bhaumik, R. & Ren, X. The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **19**, 1–10 (2016).
109. Xie, M. & Bu, Y. SKA2/FAM33A: A novel gene implicated in cell cycle, tumorigenesis, and

- psychiatric disorders. *Genes Dis.* **6**, 25–30 (2019).
110. Bani-Fatemi, A. *et al.* Genome-wide methylation association with current suicidal ideation in schizophrenia. *J. Neural Transm.* **127**, 1315–1322 (2020).
 111. Christensen, T., Bisgaard, C. F. & Wiborg, O. Biomarkers of anhedonic-like behavior, antidepressant drug refractoriness, and stress resilience in a rat model of depression. *Neuroscience* **196**, 66–79 (2011).
 112. Ibrahim, E. C. *et al.* Transcriptomic Studies of Antidepressant Action in Rodent Models of Depression: A First Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 13543 (2022).
 113. Mohandoss, A. A., Thavarajah, R., Joshua, E., Rao, U. K. & Ranganathan, K. Candidate Genes for Suicide Risk in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *J. Orofac. Sci.* **11**, 37 (2019).
 114. Zhang, L. *et al.* The role of GTPase-activating protein ARHGAP26 in human cancers. *Mol. Cell. Biochem.* **477**, 319–326 (2022).
 115. Wang, K., Lu, Y., Morrow, D. F., Xiao, D. & Xu, C. Associations of ARHGAP26 Polymorphisms with Alzheimer's Disease and Cardiovascular Disease. *J. Mol. Neurosci.* **72**, 1085–1097 (2022).
 116. Strasser, A. & Vaux, D. L. Viewing BCL2 and cell death control from an evolutionary perspective. *Cell Death Differ.* **25**, 13–20 (2018).
 117. Basu, A. & Haldar, S. Signal-induced site specific phosphorylation targets Bcl2 to the proteasome pathway. *Int. J. Oncol.* **21**, 597–601 (2002).
 118. Ma, F. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) BT - Encyclopedia of Gerontology and Population Aging. in (eds. Gu, D. & Dupre, M. E.) 1414–1425 (Springer International Publishing, 2021). doi:10.1007/978-3-030-22009-9_419.
 119. Diniz, B. S. *et al.* Platelet GSK3B activity in patients with late-life depression: Marker of depressive episode severity and cognitive impairment? *World J. Biol. Psychiatry* **12**, 216–222 (2011).
 120. Xu, Z. *et al.* Effects of Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Gene Polymorphisms on the Plasma Concentration of Aripiprazole in Chinese Patients with Schizophrenia. (2022).
 121. Iwahashi, K. *et al.* Haplotype analysis of GSK-3 β gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders. *Clin. Neuropharmacol.* **37**, 108 (2014).
 122. Lin, Y.-F., Huang, M.-C. & Liu, H.-C. Glycogen synthase kinase 3 β gene polymorphisms may be associated with bipolar I disorder and the therapeutic response to lithium. *J. Affect. Disord.* **147**, 401–406 (2013).
 123. Benedetti, F. *et al.* Lithium and GSK3- β promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* **38**, 313–327 (2013).
 124. Tang, H. *et al.* GSK-3 β polymorphism discriminates bipolar disorder and schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Mol. Neurobiol.* **48**, 404–411 (2013).
 125. Terao, T., Ishii, N. & Hirakawa, H. A specific group of patients with diagnostic conversion from depression to bipolar disorder and finally to dementia as a mental GSK-3 disease: A hypothesis. *Bipolar Disord.* **22**, 356–359 (2020).
 126. Liu, S. *et al.* The gender-specific association of rs334558 in GSK3 β with major depressive disorder. *Medicine (Baltimore)*. **96**, (2017).
 127. Levchenko, A. *et al.* The functional variant rs334558 of GSK3B is associated with remission in patients with depressive disorders. *Pharmgenomics. Pers. Med.* **11**, 121 (2018).
 128. Costemale-Lacoste, J.-F. *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β genetic polymorphisms and insomnia in depressed patients: a prospective study. *J. Affect. Disord.* **240**, 230–236 (2018).
 129. Yang, J. *et al.* Interactions between glycogen synthase kinase-3 β gene polymorphisms, negative life events, and susceptibility to major depressive disorder in a Chinese population. *Front.*

- Psychiatry* **11**, 503477 (2021).
130. Ke, S. *et al.* The Gender-Specific Interaction of DVL3 and GSK3 β Polymorphisms on Major Depressive Disorder Susceptibility in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, (2022).
 131. Wang, Y., Cheng, A. & Mattson, M. P. The PTEN phosphatase is essential for long-term depression of hippocampal synapses. *NeuroMolecular Med.* **8**, 329–335 (2006).
 132. Chen, L. *et al.* Pten is a key intrinsic factor regulating raphe 5-HT neuronal plasticity and depressive behaviors in mice. *Transl. Psychiatry* **11**, 1–14 (2021).
 133. Wang, X. Q. *et al.* PTEN in prefrontal cortex is essential in regulating depression-like behaviors in mice. *Transl. Psychiatry* **11**, (2021).
 134. Yuan, M. *et al.* Association of PTEN genetic polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Han Chinese population. *J. Clin. Neurosci.* **19**, 1641–1645 (2012).
 135. Zou, Z.-J. *et al.* miR-26a and miR-214 down-regulate expression of the PTEN gene in chronic lymphocytic leukemia, but not PTEN mutation or promoter methylation. *Oncotarget* **6**, 1276 (2015).
 136. Jenkinson, S. *et al.* Impact of PTEN abnormalities on outcome in pediatric patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALL2003 trial. *Leukemia* **30**, 39–47 (2016).
 137. Xu, X., Chen, G., Wu, L. & Liu, L. Association of genetic polymorphisms in PTEN and additional gene–gene interaction with risk of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese Han population. *Dis. Esophagus* **29**, 944–949 (2016).
 138. Jenkinson, S. *et al.* No Evidence That PTEN Abnormalities Impact on Outcome in Pediatric Patients with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Treated on the MRC UKALL2003 Trial. *Blood* **124**, 1077 (2014).
 139. Govatati, S. *et al.* Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case–control study. *Hum. Reprod.* **29**, 324–336 (2014).
 140. Lisoway, A. J. *et al.* Integrating genetic variation with DNA methylation at SKA2 rs7208505 in analyses of obsessive-compulsive disorder disease risk and symptom severity. *Pers. Med. Psychiatry* **21**, 100058 (2020).
 141. Almeida, D. & Turecki, G. Recent progress in functional genomic studies of depression and suicide. *Curr. Genet. Med. Rep.* **5**, 22–34 (2017).
 142. Hommers, L. G., Domschke, K. & Deckert, J. Heterogeneity and individuality: microRNAs in mental disorders. *J. Neural Transm.* **122**, 79–97 (2015).
 143. Kennedy, J. L. *et al.* Genetic Variation And Epigenetic Modification Of SKA2: Associations With Obsessive-Compulsive Disorder Disease Risk And Symptom Severity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **27**, S388–S389 (2017).

CAPÍTULO XIII: ANEXOS

Anexo 1. Carta de Aceptación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. C. ANTONIO ALI PEREZ MAYA
Investigador principal
Departamento de Bioquímica
Presente.-

Estimado Dr. Pérez:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso PI18-00052 con fecha del 21 de Febrero del 2018, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

"Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio" participando además la QCB. María Fernanda Serna Rodríguez, registrado con la clave B118-00002.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 21 de marzo de 2018.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León 29 de Mayo del 2018

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Anexo 2. Carta de consentimiento informado



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- **Casos (grupo de estudio).**

- Para que Usted, ya sea hombre o mujer, pueda participar es necesario que sea mayor de 18 años, que Usted esté físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted presenta ideación suicida.

- **Controles**

- Para que Usted, ya sea hombre o mujer, pueda participar es necesario que sea mayor de 18 años, que Usted esté físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted no presenta ideación suicida.

Criterios de exclusión:

- **Casos (grupo de estudio):**

- Usted, ya sea hombre o mujer, no podrá participar si usted no está físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que Usted no presenta ideación suicida.

- Usted no podrá participar si tiene infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis B, infecciones bacterianas o virales no controladas.

- Tampoco podrá participar si sus funciones cognitivas o emocionales disminuyen significativamente su juicio y raciocinio, lo que lo incapacite a usted de dar su consentimiento.

- **Controles**

- Usted, ya sea hombre o mujer, no podrá participar si usted no está físicamente saludable y después de ser valorado, el psiquiatra dictamine que presenta ideación suicida.

- Usted no podrá participar si tiene infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis B, infecciones bacterianas o virales no controladas.

- Tampoco podrá participar si sus funciones cognitivas o emocionales disminuyen significativamente su juicio y raciocinio, lo que lo incapacite a usted de dar su consentimiento.

- **Criterios de eliminación:**

- Si por voluntad propia usted decide dejar de participar en el estudio su muestra será eliminada de nuestro estudio.

- Muestras cuya cantidad o calidad de sus ácidos nucleicos no sea la adecuada para llevar a cabo los experimentos.

- Muestras en estado putrefacto.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

No se le realizará ningún tratamiento. Si usted ya lleva una terapia o tratamiento continuará con la misma sin cambios debido a su participación en esta investigación. Solamente requeriremos su muestra biológica voluntaria.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
Y MEDICINA MOLECULAR



Firmado de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genéticos asociados al suicidio.
Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Alí Pérez Maysa

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329 41 73 / 8329 4174 Fax 8333 77 47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com

Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329 41 73 / 8329 4174 Fax 8333 77 47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



2
"Visión"
2020
UANL

"Educación de clase mundial,
un compromiso social"



"Educación de clase mundial,
un compromiso social"

COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

- Se le tomará una muestra de sangre periférica equivalente a 4 cucharaditas (dos tubos, aproximadamente 8 ml) con una jeringa o un adaptador Vacutainer de una vena de su brazo. Todo el material utilizado para la toma de muestras será completamente nuevo y estéril.
- Se le requerirá que conteste brevemente una forma con cierta información personal como antecedentes clínicos relevantes para el estudio, su edad, y otras cuestiones indispensables para la base de datos de la investigación.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que done una muestra de sangre periférica (dos tubos) con una jeringa o un adaptador Vacutainer de una vena de su brazo. También, se le requerirá que conteste brevemente una forma con cierta información personal como antecedentes clínicos relevantes para el estudio, su edad y otras cuestiones indispensables para la base de datos de la investigación.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

No existe riesgo grave previsible asociado a su participación en el estudio debido a que se le realizará solamente una toma de muestra sanguínea de rutina. Podrían presentarse riesgos mínimos como molestia ligera en el sitio de toma de muestra, hemorragia mínima, moretón, mareos, náuseas y en ocasiones muy raras infección ligera en el sitio de punción. Por esta razón, la toma de todas las muestras se hará con equipo totalmente nuevo y esterilizado y será realizado por personas capacitadas para ello.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que Usted no obtenga ningún beneficio directo por participar como voluntario en este proyecto. Sin embargo, su colaboración ayudará a realizar una investigación innovadora en el campo de la psiquiatría a nivel molecular que proyecta tener un gran impacto en el diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con trastornos psiquiátricos que conllevan riesgo de ideación suicida, siendo esto de impacto en la salud pública nacional. Los resultados tendrán un beneficio para el sector salud sobre el manejo del entorno clínico, social y familiar de los pacientes en riesgo de cometer suicidio.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

En caso de encontrar alteraciones genéticas de interés médico, los resultados de los estudios genómicos podrán ser discutidos con su médico o psiquiatra tratante para evaluar la posibilidad de mejorar su tratamiento o los de otros pacientes con las mismas alteraciones genéticas en un futuro.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Firmado de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Al Pérez Maysa.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 3329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



"Educación de clase mundial,
un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Laboratorio de Genómica y Bioinformática del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina por un lapso de 30 años. Una vez transcurrido ese lapso, las muestras serán destruidas.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio. Versión 3.0, 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Ali Pérez Maya.

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail. bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

5
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genéticos asociados al suicidio.
Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Alí Pérez Maya

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR

Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail. bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



Visión
2020
UANL

"Educación de clase mundial,
un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 66460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.



DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR



Formulario de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genómicos asociados al síndrome.
Versión 2.0. 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Ali Pérez Mayá

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR
Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Requeño s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N. L., México C.P. 64460
Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47
E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



"Educación de clase mundial,
un compromiso social"



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Formato de Consentimiento Informado. Identificación de biomarcadores genéticos asociados al suicidio. Versión 3.0 27 de Abril de 2018. Dr. Antonio Al Pérez Meys

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y MEDICINA MOLECULAR

Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n Col. Mibras Centro

Monterrey, N. L., México C.P. 64460

Tels. 8329.41.73 / 8329.4174 Fax 8333.77.47

E-mail: bioquimicaymedicinamolecular@hotmail.com



7 Visión 2020 UANL

"Educación de clase mundial, un compromiso social"

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

Proyecto: IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICAS ASOCIADOS AL SUICIDIO

Hoja de Recolección de Datos

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Número de Muestra: _____

Lugar de recolección de datos: _____ Fecha: ____/____/____

Nombre: _____

Nacionalidad: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____

Estado de nacimiento: _____ Edad: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Teléfono Opcional: _____

Teléfono Celular: _____ Correo Electrónico: _____

Religión: _____

Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino	<input type="checkbox"/> Masculino					
Estado Civil	<input type="checkbox"/> Soltero	<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Separado	<input type="checkbox"/> Divorciado	<input type="checkbox"/> Viudo	<input type="checkbox"/> Unión libre	
Raza/Etnia	<input type="checkbox"/> Latina	<input type="checkbox"/> Blanca	<input type="checkbox"/> Afroamericana	<input type="checkbox"/> Asiática	<input type="checkbox"/> Otra	Especificar _____	
Escolaridad	<input type="checkbox"/> Primaria (6 años)	<input type="checkbox"/> Secundaria o equivalente (7-9 años)	<input type="checkbox"/> Preparatoria o equivalente (10-12 años)	<input type="checkbox"/> Estudios Universitarios no terminados	<input type="checkbox"/> Título Universitario	<input type="checkbox"/> Posgrado	Años de estudio _____
Ocupación	<input type="checkbox"/> Empleado	<input type="checkbox"/> Ama de casa	<input type="checkbox"/> Negocio propio	<input type="checkbox"/> Jubilación	<input type="checkbox"/> Invalidez	<input type="checkbox"/> Estudiante	<input type="checkbox"/> Otro
No. de Hijos	<input type="checkbox"/> Ninguno	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> Otro		
Peso	_____ kg						
Estatura	_____ m	IMC	_____				
Tipo de obesidad	<input type="checkbox"/> Ginecoide	<input type="checkbox"/> Androide					
¿Toma café o te negro?	No. de tazas al día _____	<input type="checkbox"/> No					
¿Consume alcohol?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	¿Cuántas bebidas consume en un día de consumo normal?	<input type="checkbox"/> 1 o 2	<input type="checkbox"/> 3 o 4	<input type="checkbox"/> 5 o 6	<input type="checkbox"/> 7, 8 o 9	<input type="checkbox"/> 10 o más
		¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	<input type="checkbox"/> Nunca	<input type="checkbox"/> 1 o 2 veces al mes	<input type="checkbox"/> 2 o 4 veces al mes	<input type="checkbox"/> 2 a 3 veces en la semana	<input type="checkbox"/> 4 o más veces a la semana

Tabaquismo No fumador Ocasional Leve Moderado Alto

Consumo diario de tabaco _____ cigarrillos por día Edad de inicio _____

Años de tabaquismo _____ Edad en que se suspendió _____

¿Con qué frecuencia fuma? Diario Algunos días en la semana Solo algunos días sueltos al mes

¿Consume alguna otra droga? Sí No ¿Cuál? Derivados del cannabis (marihuana) Cocaína Heroína Tranquilizantes Otros

¿Hace cuánto que los consume? (Número de meses o años) Alcohol _____
Marihuana _____
Otras drogas _____

ANTECEDENTES MÉDICOS

¿Tiene enfermedades base? Diabetes Hipertensión Hipercolesterolemia Otra (Especifique) _____ ¿Hace cuánto? _____

Cirugías previas Sí No *Especifique* _____ ¿Sufre alguna discapacidad? Sí No *Especifique* _____

¿Está bajo algún tratamiento hormonal? Sí No *Especifique* _____ ¿Está bajo algún otro tipo de tratamiento? Sí No *Especifique* _____ ¿Hace cuánto? _____

¿Sufre algún padecimiento que le provoque dolor físico? Sí No *Especifique* _____ ¿Hace cuánto? _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Familiares con cáncer 0 1 2 3

Tipo de cáncer de familiar 1 Cáncer de mama Cáncer de ovario Cáncer de colon *Especifique* _____ Línea materna Línea paterna Edad _____

Hoja de Recolección de Datos Versión 3.0, Proyecto: "IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO", fechado 30 de Agosto de 2018, Monterrey, Nuevo León, México, Dr. Antonio Alí Pérez Maya

Tipo de cáncer de familiar 2	<input type="checkbox"/> Cáncer de mama	<input type="checkbox"/> Cáncer de ovario	<input type="checkbox"/> Cáncer de colon	Especifique _____	<input type="checkbox"/> Línea materna	<input type="checkbox"/> Línea paterna	Edad _____
Tipo de cáncer de familiar 3	<input type="checkbox"/> Cáncer de mama	<input type="checkbox"/> Cáncer de ovario	<input type="checkbox"/> Cáncer de colon	Especifique _____	<input type="checkbox"/> Línea materna	<input type="checkbox"/> Línea paterna	Edad _____

GENEALOGÍA

Procedencia del padre _____	Procedencia de la madre _____
Procedencia del abuelo paterno _____	Procedencia del abuelo materno _____
Procedencia de la abuela paterna _____	Procedencia de la abuela materna _____

ACTIVIDAD FÍSICA

¿Realiza algún tipo de ejercicio?	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No					
¿Qué tipo de ejercicio?	<input type="checkbox"/> Caminata	<input type="checkbox"/> Correr	<input type="checkbox"/> Spinning	<input type="checkbox"/> Yoga	<input type="checkbox"/> Pesas	<input type="checkbox"/> Natación	Especifique _____
Frecuencia	<input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/> Tercer día	<input type="checkbox"/> Semanal	Especifique _____			
Tiempo dedicado	<input type="checkbox"/> 30 minutos	<input type="checkbox"/> 45 minutos	<input type="checkbox"/> 60 minutos	Especifique _____			
Tiempo desde inicio de actividad física	<input type="checkbox"/> 1 semana	<input type="checkbox"/> 1 mes	<input type="checkbox"/> 6 meses	<input type="checkbox"/> 1 año	<input type="checkbox"/> 1 año y medio	Especifique _____	

HISTORIAL PSIQUIÁTRICA FAMILIAR

Historial familiar de	No sabe	No	Sí	¿Quién?
Esquizofrenia				
Trastorno Bipolar				
Depresión Mayor				
Alcoholismo				
Drogadicción				
Distimia (trastorno depresivo persistente)				
Ataques de pánico				
Agorafobia (fobia a espacios abiertos)				
Trastorno obsesivo-compulsivo				
Fobia social				
Fobia específica				
Ansiedad generalizada				
Demencia				
Retardo mental				
Trastorno de personalidad				
Otro (especifique)				

DIAGNÓSTICO	FECHA DE INICIO	
	PADECIMIENTO ACTUAL	EPISODIO ACTUAL
DEPRESIÓN MAYOR		
TRASTORNO BIPOLAR		
ESQUIZOFRENIA		
OTRO:		

TRATAMIENTO ACTUAL	DOSIS	FECHA DE INICIO

ESCALAS DE EVALUACIÓN	FECHA	PUNTAJE
MADRS		
PANSS		
YOUNG		
CGI		
C-SSRS		
IDB		
CFI-S		
OTRA:		

Persona que recolecta los datos (Nombre y Firma):

Persona que toma las muestras (Nombre y Firma) :

Anexo 4. Escala de Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS)

DATE: 20

SUBJECT ID:

RATER INITIALS:

ESCALA DE VALORACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE COLUMBIA SOBRE LA INTENSIDAD DE IDEAS SUICIDAS (C-SSRS)

Versión de primera evaluación/monitoreo

Versión 14/01/2009

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.;
Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

Limitación de responsabilidad:

La presente escala se diseñó con el fin de que la utilicen individuos que hayan sido entrenados para su administración. Las preguntas que se incluyen en la Escala de Valoración de la Universidad de Columbia sobre la Intensidad de Ideas Suicidas (C-SSRS, por sus siglas en inglés) corresponden a los sondeos sugeridos. En última instancia, la determinación de la presencia de ideas o comportamiento suicida depende del juicio de la persona que administra la escala.

*En esta escala, las definiciones de conductas suicidas se basan en las que utiliza **The Columbia Suicide History Form**, cuyos autores son John Mann, MD y Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. En M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003).*

Para obtener copias de la escala de valoración C-SSRS, comuníquese con Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; para solicitar más información y necesidad de entrenamiento, escriba a posnerk@nyspi.columbia.edu

© 2008 The Research Foundation for Mental Hygiene, Inc.

C-SSRB Baseline Screening - Mexico/Spanish - Version of 07 Apr 14 - Mapi
© 7661 /C-SSRB-Baseline-Screening_AUS_1_spa-MX.doc

SUBJECT ID:

IDEAS SUICIDAS		Durante el transcurso de vida del participante - Momento en que tuvo con mayor intensidad ideas suicidas	Últimos ____ meses
<p><i>Formule las preguntas 1 y 2. Si la respuesta a ambas preguntas es negativa, pase a la sección "Conducta suicida". Si la respuesta a la pregunta 2 es "SI", formule las preguntas 3, 4 y 5. Si la respuesta a la pregunta 1 y/o 2 es "SI", conteste la sección de "Gravedad de las ideas" que se encuentra abajo.</i></p>			
<p>1. Deseo de estar muerto(a) El(la) participante confirma que ha tenido ideas relacionadas con el deseo de estar muerto(a) o de no seguir viviendo, o el deseo de quedarse dormido(a) y no despertar. <i>¿Ha deseado estar muerto(a) o poder dormirse y no despertar?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>2. Ideas suicidas activas no específicas Pensamientos generales y no específicos relativos al deseo de poner fin a su vida (por ejemplo, "He pensado en suicidarme") sin ideas sobre cómo quitarse la vida (métodos relacionados, intención o plan) durante el periodo de evaluación. <i>¿Ha tenido realmente la idea de suicidarse?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>3. Ideas suicidas activas con cualquier método (no un plan) sin la intención de actuar El(la) participante confirma que ha tenido ideas suicidas y ha pensado en al menos un método durante el periodo de evaluación. Esto se diferencia de un plan específico con detalles elaborados de hora, lugar o método (por ejemplo, la idea de un método para matarse, pero sin un plan específico). Esto incluye a un(a) participante que diría: "He tenido la idea de ingerir una sobredosis, pero nunca tuve un plan específico sobre el momento, lugar y cómo lo haría realmente...y nunca lo haría". <i>¿Ha pensado en cómo llevarlo a cabo?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>4. Ideas suicidas activas con cierta intención de actuar, sin un plan específico Se presentan ideas suicidas activas de quitarse la vida y el(la) participante refiere que ha tenido cierta intención de llevar a cabo tales ideas, a diferencia de "Tengo los pensamientos, pero definitivamente no haré nada al respecto". <i>¿Ha tenido estas ideas y en cierto grado la intención de llevarlas a cabo?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
<p>5. Ideas suicidas activas con un plan específico e intención Se presentan ideas de quitarse la vida con un plan detallado y parcial o totalmente elaborado, y el(la) participante tiene cierta intención de llevar a cabo este plan. <i>¿Ha comenzado a elaborar o ha elaborado los detalles sobre cómo suicidarse? ¿Tiene intenciones de llevar a cabo este plan?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	<p>SI No</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>	
GRAVEDAD DE LAS IDEAS			
<p><i>Las siguientes características deberán evaluarse con respecto al tipo más grave de ideación suicida (por ejemplo, 1-5 de arriba, donde 1 es el menos grave y 5 es el más grave). Pregunte acerca del momento en que el (la) participante tuvo con mayor intensidad ideas suicidas.</i></p> <p><i>Durante el transcurso de vida - del participante</i> Idea más grave: _____ Tipo N° (1-5) Descripción de la idea</p> <p><i>Últimos X meses -</i> Idea más grave: _____ Tipo N° (1-5) Descripción de la idea</p>		Más grave	Más grave
<p>Frecuencia <i>¿Cuántas veces ha tenido estas ideas?</i> (1) Menos de una vez a la semana. (2) Una vez a la semana. (3) De 2 a 5 veces a la semana. (4) Diario o casi diario. (5) Muchas veces cada día.</p>		---	---
<p>Duración <i>Cuando tiene estas ideas, ¿cuánto tiempo duran éstas?</i> (1) Son breves (algunos segundos o minutos). (4) De 4 a 8 horas o la mayor parte del día. (2) Menos de una hora o algo de tiempo. (5) Más de 8 horas (persistentemente) o en forma crónica. (3) De 1 a 4 horas o bastante tiempo.</p>		---	---
<p>Capacidad de controlarlas <i>Cuando usted ha querido, ¿ha podido o puede dejar de pensar en suicidarse o querer morir?</i> (1) Puede controlar sus pensamientos con facilidad. (4) Puede controlar sus pensamientos con bastante dificultad. (2) Puede controlar sus pensamientos con poca dificultad. (5) Es incapaz de controlar sus pensamientos. (3) Puede controlar sus pensamientos con alguna dificultad. (6) No intenta controlar sus pensamientos.</p>		---	---
<p>Elementos disuasivos <i>¿Existen factores - alguien o algo (por ejemplo, familia, religión, dolor al morir) - que hayan acabado con su deseo de morir o llevar a cabo sus ideas de suicidarse?</i> (1) Los elementos disuasivos definitivamente lo(la) detuvieron antes de que intentara suicidarse. (4) Es muy probable que no lo(la) hayan detenido elementos disuasivos. (2) Los elementos disuasivos probablemente lo(la) detuvieron. (5) Definitivamente no lo(la) detuvieron elementos disuasivos. (3) No existe la certeza de que lo(la) hayan detenido elementos disuasivos. (6) No aplica.</p>		---	---
<p>Razones que causan estas ideas <i>¿Qué tipo de razones lo(la) motivaron a pensar en querer morir o suicidarse? ¿Fue para poner fin al dolor o a la forma en que se estaba usted sintiendo (en otras palabras, no podía seguir viviendo con este dolor o en la forma en que usted se sentía) o fue para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas? ¿O ambos?</i> (1) Únicamente para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas. (4) Principalmente para poner fin al dolor o detenerlo (usted no podía seguir viviendo con el dolor o en la forma en que usted se estaba sintiendo). (2) Principalmente para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas. (5) Únicamente para poner fin al dolor o detenerlo (usted no podía seguir viviendo con el dolor o en la forma en que usted se estaba sintiendo). (3) Tanto para llamar la atención, por venganza o para obtener una reacción de otras personas, como para poner fin al dolor o detenerlo. (6) No aplica.</p>		---	---

CONDUCTA SUICIDA <i>(Marque todo aquello que corresponda, siempre y cuando sean eventos separados; debe preguntar sobre todos los tipos).</i>	Durante el transcurso de vida del participante	Últimos años	
<p>Intento real: Una acción que pueda provocar lesiones a sí mismo(a), cometida con al menos cinco días de morir, como consecuencia del acto. La conducta se pensó en parte como un método para matarse. No es necesario que la intención equivalga a un 100%. Si existe cualquier intención o deseo de morir relacionado con el acto, entonces éste puede considerarse un intento real de suicidio. <i>No es necesario que haya daño o lesión física</i>, sólo la posibilidad de que éstos se produzcan. Si la persona tira del gatillo cuando la pistola está en su boca, pero el arma no funciona y en consecuencia no hay lesiones, esto se considera como un intento. Deducción de la intención: incluso si un(a) participante niega la intención o deseo de morir, es posible deducir clínicamente que este deseo existe a partir de la conducta o las circunstancias. Por ejemplo, un acto con una alta probabilidad de causar la muerte y que claramente no es un accidente, de forma que no puede deducirse otra intención más que la de suicidarse (por ejemplo, disparo a la cabeza, salto desde una ventana de un piso en altura). Además, puede deducirse que esta intención existe si el(la) participante niega la intención de morir, pero pensó que lo que hizo podría haber causado su muerte. <i>¿Ha intentado suicidarse?</i> <i>¿Ha hecho algo para dañarse a sí mismo(a)?</i> <i>¿Ha hecho algo peligroso que pudiera haber ocasionado su muerte?</i> <i>¿Qué fue lo que hizo?</i> <i>¿Usted se _____ como forma de poner fin a su vida?</i> <i>¿Deseaba morir (aunque fuera un poco) cuando usted _____?</i> <i>¿Intentaba poner fin a su vida cuando usted _____?</i> <i>¿O pensaba que podría haber muerto como resultado de _____?</i> <i>¿O lo hizo únicamente por otros motivos, sin NINGUNA intención de quitarse la vida (para aliviar el estrés, sentirse mejor, obtener compasión o lograr que otra cosa sucediera)?</i> (Conducta para provocar lesiones a sí mismo(a) sin intención suicida.) Si la respuesta es sí, describa:</p> <p><i>¿El(la) participante ha presentado conductas dirigidas a provocar lesiones a sí mismo(a) sin una intención suicida?</i></p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>Intento interrumpido: Cuando se interrumpe a la persona (con una circunstancia extrema) antes de que comience a realizar el acto que potencialmente podría dañarlo(a) (si no fuera por esta circunstancia, se habría producido un intento real). Sobredosis: la persona tiene píldoras en la mano, pero se evita que las ingiera. Cuando la persona ya ha ingerido una o más píldoras, se convierte más bien en un intento que en un intento interrumpido. Disparo: la persona tiene el arma apuntando a sí misma, alguien más le quita el arma, o de alguna manera se evita que tire del gatillo. Cuando la persona tira del gatillo, incluso si el arma no se dispara, ya es un intento. Saltar: la persona está lista para saltar al vacío, la sujetan y la alejan del borde. Aborciamiento: la persona tiene una soga alrededor del cuello, pero aún no comienza a ahorcarse - se evita que lo haga. <i>¿Alguna vez comenzó a hacer algo para quitarse la vida, pero alguien o algo lo(la) detuvo antes de que realmente lo hiciera?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos interrumpidos _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos interrumpidos _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>Intento abortado: Cuando la persona comienza a hacer lo necesario para intentar suicidarse, pero se detiene antes de llevar a cabo realmente cualquier conducta autodestructiva. Los ejemplos son similares a los intentos interrumpidos, con la excepción de que el(la) participante se detiene a sí mismo(a), en vez de que algo más lo(la) detenga. <i>¿Alguna vez comenzó a hacer algo para tratar de quitarse la vida, pero se detuvo antes de que realmente lo hiciera?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos abortados _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Número total de intentos abortados _____ Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>Acciones o conductas de preparación de un suicidio: Preparación o acciones cuyo fin es un inminente intento suicida. Estas incluyen cualquier acción que vaya más allá de la expresión oral o la idea, tal como la organización de un método específico (por ejemplo, comprar píldoras o comprar un arma) o la preparación para la propia muerte a causa del suicidio (por ejemplo, regalar cosas o escribir una nota suicida). <i>¿Ha realizado cualquier acción cuyo fin es intentar suicidarse o prepararse para quitarse la vida (tal como juntar píldoras, conseguir un arma, regalar objetos de valor o escribir una nota suicida)?</i> Si la respuesta es sí, describa:</p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>Conducta suicida: <i>¿Presenta conducta suicida durante el periodo de evaluación?</i></p>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sí No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Respuesta sólo en caso de intentos reales	Fecha del intento más reciente:	Fecha del intento más letal:	Fecha del intento inicial o primer intento:
<p>Letalidad real o lesión física: 0. No se presentan lesiones físicas o éstas son muy leves (por ejemplo, rasguños superficiales). 1. Lesiones físicas menores (por ejemplo, alargamiento del habla, quemaduras de primer grado, ligera pérdida de sangre, esguinces). 2. Lesiones físicas moderadas; se requiere atención médica (por ejemplo, estado de conciencia, pero con somnolencia, algo de reacción frente a estímulos, quemaduras de segundo grado, hemorragia de un vaso sanguíneo de importancia). 3. Lesiones físicas de gravedad moderada; se requiere hospitalización y probablemente terapia intensiva (por ejemplo, estado de coma con reflejos intactos, quemaduras de tercer grado en menos del 20% del cuerpo, abundante pérdida de sangre, pero recuperable, fracturas de importancia). 4. Lesiones físicas graves; se requiere hospitalización con terapia intensiva (por ejemplo, estado de coma sin reflejos, quemaduras de tercer grado en más del 20% del cuerpo, abundante pérdida de sangre con signos vitales inestables, lesión de importancia en un área vital). 5. Muerte.</p>	Ingrese el código _____ _____	Ingrese el código _____ _____	Ingrese el código _____ _____
<p>Letalidad potencial: sólo responda si la letalidad real=0 Probable letalidad de un intento real aunque no se presentaron lesiones físicas (los siguientes ejemplos, aunque no causaron lesiones físicas reales, tuvieron el potencial de ser muy letales: se metió un arma en la boca y tiró del gatillo, pero el arma no se disparó, de manera que no se produjo lesión física; se tendió en la vía cuando un tren se acercaba, pero se quitó antes de ser atropellado(a)). 0 = Conducta que probablemente no causará lesión. 1 = Conducta que probablemente causará lesiones, pero no la muerte. 2 = Conducta que probablemente causará la muerte, a pesar de los cuidados médicos disponibles.</p>	Ingrese el código _____ _____	Ingrese el código _____ _____	Ingrese el código _____ _____

Anexo 5. Inventario de Depresión de Beck (IDB)

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

Número de muestra:_____ **Fecha:**_____

Instrucciones: En el siguiente cuestionario encontrará 21 apartados con varias opciones de respuesta. Por favor, lea cuidadosamente y elija la opción que mejor describa como se ha sentido en la última semana, incluyendo hoy. Marque con una X la oración que haya elegido. Solo se puede elegir una oración por cada apartado. En caso de que una o más apliquen para su caso, deberá elegir únicamente la más acertada a su situación.

1	<ul style="list-style-type: none">○ No me siento triste.○ Me siento algo triste.○ Me siento triste todo el tiempo y no puedo animarme.○ Me siento tan triste o infeliz que ya no lo soporto.
2	<ul style="list-style-type: none">○ No me siento desanimado/a acerca del futuro.○ Me siento desanimado/a acerca del futuro.○ Siento que no tengo para qué pensar en el futuro y lo que viene.○ Siento que no hay esperanza en el futuro y que las cosas no pueden mejorar.
3	<ul style="list-style-type: none">○ No me considero fracasado/a.○ Siento que he fracasado más que otras personas.○ Veo mi vida llena de fracasos.○ Siento que como persona soy un completo fracaso.
4	<ul style="list-style-type: none">○ Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.○ No disfruto de las cosas como siempre.○ Ya no obtengo satisfacción de nada.○ Estoy insatisfecho/a y molesto/a con todo.
5	<ul style="list-style-type: none">○ No me siento culpable.○ En algunos momentos me siento culpable y mala persona.○ La mayor parte del tiempo me siento culpable y mala persona.○ Me siento culpable y despreciable todo el tiempo.
6	<ul style="list-style-type: none">○ No pienso que esté recibiendo ningún castigo.○ Siento que merezco ser castigado/a.○ Siento que me castigarán.○ Siento que estoy siendo castigado/a.

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

7	<ul style="list-style-type: none">○ No me siento descontento conmigo mismo/a.○ Me siento descontento conmigo mismo/a.○ Me desprecio.○ Me odio y me asqueo.
8	<ul style="list-style-type: none">○ No creo ser peor que otros.○ Me critico a mi mismo por debilidad y mis errores.○ Me culpo todo el tiempo por mis errores.○ Me siento culpable por todo lo que sucede.
9	<ul style="list-style-type: none">○ No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.○ Tengo ideas de suicidarme, pero no lo haría.○ Quisiera suicidarme.○ Me suicidaría si tuviera la oportunidad.
10	<ul style="list-style-type: none">○ No lloro más de lo habitual.○ Lloro más que antes.○ Lloro todo el tiempo.○ Antes podía llorar y ahora no lloro, ni aunque quiera.
11	<ul style="list-style-type: none">○ No estoy más irritable.○ Me irrito más fácil que antes.○ Estoy irritado todo el tiempo.○ Ya no me irrita lo que antes me irritaba.
12	<ul style="list-style-type: none">○ No he perdido el interés en la gente.○ La gente no me interesa como antes.○ He perdido la mayoría del interés en la gente.○ La gente no me interesa para nada en absoluto.
13	<ul style="list-style-type: none">○ Tomo decisiones tan bien como siempre.○ Pospongo la toma de decisiones más que antes.○ Se me complica tomar decisiones.○ No puedo tomar decisiones para nada.
14	<ul style="list-style-type: none">○ No siento que haya empeorado mi aspecto.○ Me preocupa verme feo/a y viejo/a.○ Siento que hay cambios en mi apariencia que me hacen que me vea feo.○ Creo que me veo horrible y repulsivo.

INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (IDB)

15	<ul style="list-style-type: none"> ○ Puedo trabajar tan bien como antes. ○ Tengo que hacer un esfuerzo extra para iniciar algo. ○ Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa. ○ No puedo trabajar para nada.
16	<ul style="list-style-type: none"> ○ Duermo tan bien como antes. ○ No duermo tan bien como antes. ○ Me despierto 1 o 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormirme. ○ Me despierto muchas horas antes de lo acostumbrado y no puedo volver a dormirme.
17	<ul style="list-style-type: none"> ○ No me canso más de lo habitual. ○ Me canso más fácilmente que antes. ○ Me canso de hacer casi cualquier cosa. ○ Me siento muy cansado de hacer cualquier cosa y no puedo hacer nada.
18	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi apetito es igual que siempre. ○ Mi apetito no es tan bueno como antes. ○ Casi no tengo apetito. ○ No tengo apetito en absoluto.
19	<ul style="list-style-type: none"> ○ No he perdido peso o casi nada. ○ He perdido más de 2.5 kg. ○ He perdido más de 5 kg. ○ He perdido más de 7.5 kg (Estoy a dieta SI___ NO___).
20	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi salud me preocupa más que antes. ○ Me preocupan molestias como dolores de cabeza, malestar estomacal o estreñimiento. ○ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa. ○ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que ya no puedo pensar en nada más.
21	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mi interés por el sexo es igual que antes. ○ Estoy menos interesado en el sexo que antes. ○ Ahora estoy mucho más interesado en el sexo que antes. ○ He perdido completamente mi interés en el sexo.

Anexo 6. Escala de Información Funcional Convergente para el Suicidio (CFI-S)

CONVERGENT FUNCTIONAL INFORMATION FOR SUICIDE (CFI-S) SCALE

Niculescu AB, Levey DF, Phalen PL, Le-Niculescu H, Dainton HD, Jain N, Belanger E, James A, George S, Weber H, Graham DL, Schweitzer R, Ladd TB, Learman R, Niculescu EM, Vanipenta NP, Khan FN, Mullen J, Shankar G, Cook S, Humbert C, Ballew A, Yard M, Gelbart T, Shekhar A, Schork NJ, Kurian SM, Sandusky GE, Salomon DR. Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry*. 2015 Aug 18. Doi: 10.1038/mp.2015.112. [Epub ahead of print]. PMID: 26283638.

Los elementos se califican como 1 para sí y 0 para no. El puntaje total máximo posible es de 22. El puntaje final se divide entre el número de elementos puntuados. Algunos elementos pueden tener información no disponible y estos no se tomarán en cuenta.

Elementos	Si	No	NA	Dominio	Tipo (Razones incrementadas IR; Barreras decrecientes DB)
37. Enfermedad psiquiátrica diagnosticada y tratada				Salud mental	IR
37. Con pobre obediencia al tratamiento				Salud mental	DB
37. Historia familiar de suicidio en parientes consanguíneos				Salud mental	IR
37. Conocer a alguien personalmente que haya cometido suicidio				Factores culturales	DB
5. Antecedente de abuso: sexual, físico, emocional, negligencia				Satisfacción de vida	IR
6. Enfermedad mental agudao severa, incluyendo dolor (No puedo soportar este dolor) en los últimos 3 meses				Salud física	IR
7. Estrés agudo: pérdidas, dolor (en los últimos tres meses)				Estrés ambiental	IR
8. Estrés crónico: no sentirse necesitado, sentirse poco o nada útil				Estrés ambiental	IR
9. Antecedente de introversión excesiva, escurpulosidad (incluyendo intentos suicidas)				Salud mental	IR

10. Insatisfacción con la vida en este momento				Satisfacción de vida	IR
11. Falta de esperanzas a futuro				Satisfacción de vida	IR
12. Abuso de sustancias actual				Adicciones	DB
13. Antecedente de comportamiento o intentos suicidas				Salud mental	DB
14. Falta de creencias religiosas				Factores culturales	DB
15. Estrés agudo: Rechazo (en los últimos tres meses)				Estrés ambiental	IR
16. Estrés crónico: falta de relaciones positivas, aislamiento social				Estrés ambiental	DB
17. Antecedente de extroversión excesiva y actos impulsivos (incluyendo ira, enojo, peleas físicas, búsqueda de venganza)				Salud mental	DB
18. Falta de habilidades de afrontamiento hacia el estrés (quiebre bajo presión)				Salud mental	DB
19. Falta de hijos. Si tiene hijos no mantiene contacto con ellos o no los cuida.				Satisfacción de vida	DB
20. Antecedente de alucinaciones con daño a sí mismo				Salud mental	IR
21. Edad: Mayor de 60 y menor de 25 años				Edad	IR
22. Género: Masculino				Género	DB

Anexo 7. Definición de los procesos biológicos considerados para la priorización de los genes asociados a la conducta suicida

Definición del proceso biológico.

1. Regulación negativa del desarrollo de la columna dendrítica

Cualquier proceso que disminuya la velocidad, frecuencia o extensión del desarrollo de la columna dendrítica, el proceso cuyo resultado específico es la progresión de la columna dendrítica a lo largo del tiempo, desde su formación hasta la estructura madura.

2. Regulación negativa de la fagocitosis

Cualquier proceso que detenga, prevenga o reduzca la frecuencia, velocidad o extensión de la fagocitosis.

3. Liberación del citocromo C en la mitocondria

El proceso que da como resultado el movimiento del citocromo c desde el espacio intermembrana mitocondrial hacia el citosol, que forma parte de la vía de señalización apoptótica y conduce a la activación de la caspasa.

4. Regeneración de axones

El recrecimiento de los axones después de su pérdida o daño.

5. Vía de señalización apoptótica extrínseca en ausencia de ligando

Vía de señalización apoptótica extrínseca en ausencia de ligando, vía de señalización del receptor de dependencia, apoptosis extrínseca en ausencia de ligando.

6. Regulación negativa de la organización de la sinapsis

Cualquier proceso que detenga, evite o reduzca la frecuencia, tasa o extensión de la organización de la sinapsis.

7. Regulación del proceso apoptótico de células mieloides

Cualquier proceso que modula la frecuencia, la velocidad o la extensión del proceso apoptótico de las células mieloides.

8. Organización de proyección de neuronas

Un proceso que se lleva a cabo a nivel celular que da como resultado el ensamblaje, la disposición de las partes constituyentes o la separación de una prolongación o proceso que se extiende desde una neurona, p. un axón o una dendrita.

9. Activación de células gliales

Un cambio en la morfología y el comportamiento de una célula glial como resultado de la exposición a una citocina, quimiocina, ligando celular o factor soluble.

10. Regulación de la potenciación sináptica a largo plazo

Cualquier proceso que modula la frecuencia, velocidad o extensión de la potenciación sináptica a largo plazo.

11. Regulación de la fagocitosis

Cualquier proceso que modula la frecuencia, la velocidad o el alcance de la fagocitosis, el proceso en el que los fagocitos engullen material particulado externo.

12. Regulación negativa de transmisión sináptica

Cualquier proceso que detiene, previene o reduce la frecuencia, la velocidad o el alcance de la transmisión sináptica, el proceso de comunicación de una neurona a un objetivo (neurona, músculo o célula secretora) a través de una sinapsis.

13. Regulación positiva de la muerte neuronal

Cualquier proceso que active o aumente la frecuencia, tasa o extensión de la muerte neuronal

14. Ritmo circadiano

Proceso circadiano, respuesta circadiana, respuesta al ritmo circadiano.

15. Regulación positiva de la respuesta inflamatoria

Cualquier proceso que active o aumente la frecuencia, tasa o extensión de la respuesta inflamatoria.

16. Regulación negativa del proceso apoptótico neuronal

Cualquier proceso que detiene, previene o reduce la frecuencia, tasa o extensión de la muerte celular por proceso apoptótico en neuronas.

17. Regulación negativa de la muerte neuronal

Cualquier proceso que detenga, prevenga o reduzca la frecuencia, la tasa o el alcance de la muerte neuronal.

18. Regulación del desarrollo de las dendritas

Cualquier proceso que modula la frecuencia, tasa o extensión del desarrollo dendrítico.

19. Regulación negativa de la neurogénesis

Cualquier proceso que detiene, previene o reduce la frecuencia, velocidad o extensión de la neurogénesis, la generación de células dentro del sistema nervioso.

20. Regulación de la axonogénesis

Cualquier proceso que modula la frecuencia, velocidad o extensión de la axonogénesis, la generación de un axón, el proceso largo de una neurona.

21. Regulación de la plasticidad sináptica

Un proceso que modula la plasticidad sináptica, la capacidad de las sinapsis para cambiar según lo requieran las circunstancias. Pueden alterar la función, como aumentar o disminuir su sensibilidad, o pueden aumentar o disminuir en números reales.

22. Regulación negativa de la diferenciación neuronal

Cualquier proceso que detenga, evite o reduzca la frecuencia, velocidad o extensión de la diferenciación neuronal.

23. Memoria o aprendizaje

La adquisición y procesamiento de información y/o el almacenamiento y recuperación de esta información a lo largo del tiempo.

24. Regulación de la respuesta inflamatoria

Cualquier proceso que modula la frecuencia, velocidad o extensión de la respuesta inflamatoria, la reacción defensiva inmediata (por el tejido de vertebrados) a una infección o lesión causada por agentes químicos o físicos.

25. Regulación positiva de la neurogénesis

Cualquier proceso que active o aumente la frecuencia, tasa o extensión de la neurogénesis, la generación de células dentro del sistema nervioso.

26. Modulación de la transmisión sináptica química

Regulación de la transmisión sináptica química, regulación de la transmisión sináptica, modulación de la transmisión sináptica.

27. Desarrollo de la proyección de neuronas

Proceso cuyo resultado específico es la progresión de una proyección neuronal a lo largo del tiempo, desde su formación hasta la estructura madura. Una proyección de neuronas es cualquier proceso que se extiende desde una célula neural, como axones o dendritas (colectivamente llamadas neuritas).

28. Regulación de la respuesta inmune

Cualquier proceso que modula la frecuencia, velocidad o extensión de la respuesta inmune, la reacción inmunológica de un organismo a un estímulo inmunogénico.

29. Respuesta inflamatoria

La reacción defensiva inmediata (del tejido de los vertebrados) a una infección o lesión causada por agentes químicos o físicos. El proceso se caracteriza por vasodilatación local, extravasación de plasma hacia espacios intercelulares y acumulación de glóbulos blancos y macrófagos.

30. Proceso apoptótico

Un proceso de muerte celular programada que comienza cuando una célula recibe una señal interna (p. ej., daño en el ADN) o externa (p. ej., un ligando de muerte extracelular), y continúa a través de una serie de eventos bioquímicos (fase de vía de señalización) que desencadenan una fase de ejecución. La fase de ejecución es el último paso de un proceso apoptótico y se caracteriza típicamente por el redondeo de la célula, la retracción de los pseudópodos, la reducción del volumen celular, la condensación de la cromatina, la fragmentación nuclear, la formación de ampollas en la membrana plasmática y la fragmentación de la célula en cuerpos apoptóticos. Cuando se completa la fase de ejecución, la célula ha muerto.

31. Regulación positiva del proceso apoptótico

Cualquier proceso que activa o aumenta la frecuencia, tasa o grado de muerte celular por proceso apoptótico.

32. Regulación de la neurogénesis

Cualquier proceso que modula la frecuencia, velocidad o extensión de la neurogénesis, la generación de células en el sistema nervioso.

33. Comportamiento

Respuesta conductual al estímulo, comportamiento, respuesta conductual al estímulo, comportamiento de un solo organismo.

34. Regulación positiva del proceso del sistema inmunológico

Cualquier proceso que activa o aumenta la frecuencia, el ritmo o la extensión de un proceso del sistema inmunitario.

35. Regulación de la respuesta al estrés

Cualquier proceso que modula la frecuencia, tasa o extensión de una respuesta al estrés. La respuesta al estrés es un cambio en el estado o la actividad de una célula u organismo (en términos de movimiento, secreción, producción de enzimas, expresión génica, etc.) como resultado de una alteración en la homeostasis del organismo o celular, generalmente, pero no necesariamente, exógeno.

36. Generación de neuronas

El proceso en el que se generan las células nerviosas. Esto incluye la producción de neuroblastos y su diferenciación en neuronas.

37. Respuesta celular al estrés

Cualquier proceso que resulte en un cambio en el estado o la actividad de una célula (en términos de movimiento, secreción, producción de enzimas, expresión génica, etc.) como resultado de un estímulo que indique que el organismo está bajo estrés. El estrés suele ser, pero no necesariamente, exógeno (por ejemplo, temperatura, humedad, radiación ionizante).

Anexo 8. Protocolo de extracción con el QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN)

1. Centrifugar la muestra a 3600 rpm por 10 min a 4°C.
2. Adicionar 10 µl de proteinasa K al fondo de un tubo de microcentrífuga de 2 ml.
3. Agregar 250 µl de la muestra en el tubo de microcentrífuga con proteinasa K.
4. Adicionar 250 µl del *buffer* AL a la muestra. Aplicar vórtex por 15 seg (no agregar la proteinasa K directamente al *buffer* AL).
5. Incubar a 56 °C durante 30 min. Centrifugar brevemente.
6. Agregar 250 µl de etanol al 100% a la muestra. Mezclar por vórtex durante 15 seg y centrifugar.
7. Transferir cuidadosamente la mezcla a la *QIAamp Mini Spin column* (en un tubo de colección de 2 ml) sin mojar el borde. Cerrar la tapa y centrifugar a 6000 RCF (8000 rpm) por 1 min. Colocar la *QIAamp Mini Spin column* en un tubo de colección de 2 ml limpio (proporcionado por el kit) y descartar el tubo con el filtrado.
8. Adicionar a la columna 500 µl de *buffer* AW1 sin mojar el borde. Cerrar la tapa y centrifugar a 6000 RCF (8000 rpm) por 1 min. Colocar la *QIAamp Mini Spin column* en un tubo de colección de 2 ml limpio (proporcionado por el kit) y descartar el tubo con el filtrado.
9. Abrir cuidadosamente la *QIAamp Mini Spin column* y agregar 500 µl de *buffer* AW2 sin mojar el borde. Cerrar la tapa y centrifugar a 20,000 RCF (14,000 rpm) por 4 min.
10. Colocar la *QIAamp Mini Spin column* en un tubo de microcentrífuga de 2 ml (no proporcionado por el kit) y descartar el tubo de colección con el filtrado. Agregar 50 µl de agua destilada e incubar a temperatura ambiente (15 – 25 °C) por 5 min. Centrifugar a 6000 RCF (8000 rpm) por 1 min.
11. Descartar la columna y almacenar a -20 °C.

Anexo 9. Protocolo de extracción de ADN con TSNT

1. Centrifugar la muestra a 3200 rpm por 10 min a 4 °C.
2. Tomar 500 µl de la capa de leucocitos y transferirlos a un tubo de 2.0 ml.
3. Agregar 200 µl de *buffer* de lisis TSNT (Tritón-SDS-NaCl-Tris HCl) y mezclar en vórtex a velocidad alta entre 1 y 3 min.
4. Agregar 500 µl de fenol saturado y mezclar en vórtex a velocidad alta entre 1 y 3 min.
5. Agregar 100 µl de Sevag y mezclar en vórtex ente 3 y 5 min.
6. Adicionar 200 µl de TE 1X y mezclar en vórtex a velocidad alta durante 1 min.
7. Centrifugar por 8 min a 10,000 rpm.
8. Transferir la fase acuosa (fase superior) a un microtubo de 1.5 ml. Tener cuidado de no contaminar con la fase orgánica.
9. Extraer nuevamente las muestras a partir de la fase acuosa, agregando 100 µl de Sevag y mezclando en vórtex de 3 a 5 min.
10. Añadir 200 µl de TE 1X y mezclar en vórtex durante 1 min.
11. Centrifugar las muestras durante 8 min a 10,000 rpm.
12. Transferir la fase acuosa a un microtubo de 1.5 ml. Tener cuidado de no contaminar con la fase orgánica ya que de esto depende la pureza de la muestra.
13. Agregar 2.5 volúmenes de etanol al 100% y mezclar gentilmente por inversión. Dejar reposar por 1 hora a bajas temperaturas (-70 °C), o puede dejarse a -20 °C toda la noche.
14. Centrifugar 15 min a 14,000 rpm y decantar el sobrenadante. Secar la boca del tubo en una toalla absorbente.
15. Lavar la pastilla agregando 500 µl de etanol al 70%. Agitar el tubo golpeando hasta que la pastilla se desprenda.
16. Centrifugar 15 min a 14,000 rpm.
17. Secar la pastilla de ADN a temperatura ambiente durante 60 min. Aunque haya pasado el tiempo establecido, revisar que el etanol se haya evaporado por completo.
18. Resuspender la pastilla agregando 50 µl de agua destilada.
19. Cuantificar el ADN por espectrofotometría. Los valores de absorbancia 260/280 deben estar entre los valores 1.80 – 2.00 y los valores 260/230 entre 2.00 – 2.20.

Anexo 10. Protocolo de extracción de ARN con el AllPrep DNA/mRNA/miRNA Universal kit (QIAGEN)

Antes de comenzar:

- Cuando el kit es nuevo: preparar todas las alícuotas de 10 µl de ADNasa I y almacenar a -20 °C (tener especial precaución con la desnaturalización física de la enzima, no aplicar vórtex ni movimientos bruscos).
- Preparar el material de trabajo: centrifuga a 4 °C, micropipetas, TissueRuptor, puntas para TissueRuptor, puntillas de 2 – 200 µl, puntillas de 100 – 1000 µl, tubos estériles de 0.6 y 2 ml (no proporcionados por el kit), tubos estériles de 1 y 2 ml (proporcionados por el kit), columnas para extracción de ADN, columnas para extracción de ARN, tubos cónicos Falcon de 15 ml, 2-Mercaptoetanol, *buffer* RLT, *buffer* RPE, *buffer* FRN, etanol 100%, ADNasa-I (almacenada a -20 °C), *buffer* RDD (almacenado a 4 °C) y agua libre de ARNasas.
- Esterilizar el área y material de trabajo con etanol al 70%.
- Preparar *buffer* RLT.
- Preparar mix *buffer* RDD y ADNasa I a utilizar.

Recomendaciones:

- Preparar únicamente las alícuotas del *buffer* RLT plus con 2-Mercaptoetanol que se van a utilizar. Trabajar la preparación de las alícuotas en campana de extracción y tener precaución al momento de manipular el 2-Mercaptoetanol.
- Preparar únicamente el mix de ADNasa I a utilizar (al hacer el mix, mezclar gentilmente y centrifugar brevemente).
- Las puntas del TissueRuptor son desechables, en caso de reutilizar: enjuagar rápidamente con agua, esterilizar en etanol al 100% mínimo una hora y posteriormente esterilizar en autoclave, ya sea en seco o húmedo.
- En casos de emergencia se pueden prolongar los tiempos de incubación, no obstante, trabajar de manera secuencial y lo más rápido posible.
- Durante las distintas centrifugaciones, comenzar a contar el tiempo recomendado una vez que se llegue a la velocidad indicada en el protocolo.

Protocolo:

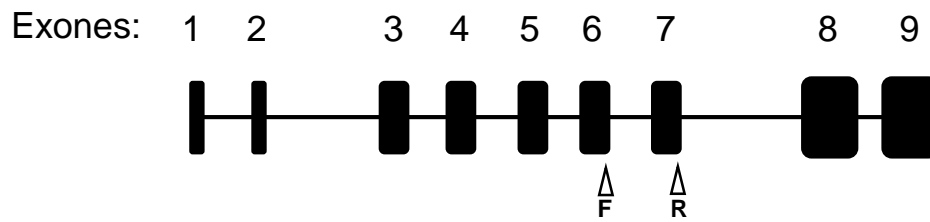
1. Centrifugar la muestra a 3200 rpm por 10 min a 4°C.
2. Tomar 500 µl de la capa de leucocitos y transferirlos a un tubo Falcon de 15 ml.
3. Adicionar 400 µl de *buffer* RLT plus (4 µl de 2-Mercaptoetanol más 396 µl de *buffer* RLT) y aplicar vórtex brevemente.
4. Usar homogeneizador TissueRuptor por máximo 1 min. Trabajar en frío. Para evitar que se queme la punta del TissueRuptor hacer la disrupción de manera secuencial, con pausas entre cada 10 a 15 segundos*.
5. Hacer una breve centrifugación para separar la espuma de la muestra.

6. Transferir el homogeneizado a la *DNA mini spin column* y centrifugar a 20,000 RCF por 30 seg. Repetir hasta que todo el líquido haya pasado por la columna.
7. Almacenar la *DNA mini spin column* en un tubo de 2 ml (proporcionado por el kit) hasta su uso posterior (almacenar de 2-8 °C).
8. Tras retirar la columna en el paso anterior, adicionar 65 µl de proteinasa K al sobrenadante y mezclar por pipeteo.
9. Agregar 300 µl de etanol al 100% y mezclar por pipeteo (no centrifugar).
10. Transferir la mezcla a un tubo nuevo de 2 ml (no proporcionado por el kit) e incubar a temperatura ambiente por 10 min.
11. Agregar 600 µl de etanol al 100% y mezclar bien (no centrifugar).
12. Transferir 700 µl de la muestra, incluyendo cualquier precipitado a la *RNAeasy mini spin column* y centrifugar a 20,000 RCF durante 15 seg. Descartar el sobrenadante.
13. Repetir el paso anterior hasta que toda la muestra haya pasado por la columna.
14. Añadir 500 µl de *buffer* RPE a la columna y centrifugar a 20,000 RCF durante 15 seg. Descartar el sobrenadante.
15. Agregar el mix ADNasa I (70 µl de *buffer* RDD más 10 µl de ADNasa I) e incubar a temperatura ambiente por 15 min.
16. Agregar 500 µl de *buffer* FRN a la columna y centrifugar a 20,000 RCF durante 15 seg.
17. **No tirar sobrenadante, contiene miARN.**
18. Colocar la columna en un tubo nuevo de 2 ml (proporcionado por el kit) y adicionar el sobrenadante del paso anterior. Centrifugar a 20,000 RCF por 15 seg. Tirar sobrenadante.
19. Añadir 500 µl de *buffer* RPE a la columna y centrifugar a 20,000 RCF durante 15 seg. Descartar el sobrenadante.
20. Adicionar 500 µl de etanol al 100% a la columna y centrifugar a 20,000 RCF durante 2 min.
21. Colocar la columna en un tubo nuevo de 2 ml (proporcionado por el kit) y centrifugar nuevamente a 20,000 RCF por 2 min. Durante este procedimiento tener cuidado de que el etanol del sobrenadante no toque la columna.
22. Colocar la columna en un tubo de colección de 1.5 ml (proporcionado por el kit) y agregar entre 30 y 50 µl de agua libre de ARNasas y centrifugar a 10,000 rpm durante 1 min.

* Durante este procedimiento se debe observar un cambio en la coloración de la sangre, de un rojo oscuro a un rojo claro. En algunos casos, sobre todo en muestras de pacientes, este cambio en el color de la sangre no se presenta debido a una rápida coagulación por lo que la muestra queda atorada en la columna de ADN del paso número 6. En esta situación omitir la separación en la columna de ADN y tratar de rescatar la muestra yendo directamente al paso número 8.

Anexo 11. Primers para identificación del gen GAPDH

Primers GAPDH: producto de 113 pb



Primer forward (F): 5'-CATGAGAAGTATGACAACAGCCT-3'

Primer reverse (R): 5'-AGTCCTTCCACGATACCAAAGT-3'

Anexo 12. Literatura examinada en la priorización de los genes por su previa exploración como biomarcadores para la conducta suicida

AKT1S1

- Braný, D., Dvorská, D., Lockwood, L., Strnádel, J., & Youssef, N. A. (2022). Posttraumatic stress disorder, major depressive disorder, and noncoding RNAs. In *Epigenetics of Stress and Stress Disorders* (pp. 257-284). Academic Press.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Roy, B., Dunbar, M., Shelton, R. C., & Dwivedi, Y. (2017). Identification of microRNA-124-3p as a putative epigenetic 124ignatura of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42(4), 864-875.
- Zeng, D., He, S., Yu, S., Li, G., Ma, C., Wen, Y., ... & Li, H. (2018). Analysis of the association of MIR124-1 and its target gene RGS4 polymorphisms with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 715.ALDH3A2

ALDH3A2

- Chen, D. T. L., Cheng, S. W., Chen, T., Chang, J. P. C., Hwang, B. F., Chang, H. H., ... & Su, K. P. (2022). Identification of Genetic Variations in the NAD-Related Pathways for Patients with Major Depressive Disorder: A Case-Control Study in Taiwan. *Journal of clinical medicine*, 11(13), 3622.
- Lei, C., Chen, Z., Fan, L., Xue, Z., Chen, J., Wang, X., ... & Chen, J. (2022). Integrating metabolomics and network 124ignatur for exploring the mechanism underlying the antidepressant activity of paeoniflorin in rats with CUMS-induced depression. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
- Ovalle Carcaño, Antonio. Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido. Diss. Universidad Autónoma de Nuevo León, 2021.
- Wang, T., Shah, Y. M., Matsubara, T., Zhen, Y., Tanabe, T., Nagano, T., ... & Gonzalez, F. J. (2010). Control of steroid 21-oic acid synthesis by peroxisome proliferator-activated receptor α and role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of biological chemistry*, 285(10), 7670-7685.
- Zhou, J., Liu, Z., Yu, J., Han, X., Fan, S., Shao, W., ... & Xie, P. (2016). Quantitative proteomic 124ignatur reveals molecular adaptations in the 124ignatura124 synaptic active zone of chronic mild stress-unsusceptible rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(1), pyv100.

APOE

- Asellus, P., Nordström, P., Nordström, A. L., & Jokinen, J. (2016). Plasma apolipoprotein E and severity of suicidal behaviour. *Journal of Affective Disorders*, 190, 137-142.
- Asellus, P., Nordström, P., Nordström, A. L., & Jokinen, J. (2018). CSF Apolipoprotein E in attempted suicide. *Journal of affective disorders*, 225, 246-249.
- Calderón-Garcidueñas, L., González-Maciel, A., Reynoso-Robles, R., Delgado-Chávez, R., Mukherjee, P. S., Kulesza, R. J., ... & Villarreal-Ríos, R. (2018). Hallmarks of Alzheimer disease are evolving relentlessly in Metropolitan Mexico City infants, children and young adults. APOE4 carriers have higher suicide risk and higher odds of reaching NFT stage V at \leq 40 years of age. *Environmental research*, 164, 475-487.

- Capuzzi, E., Caldiroli, A., Capellazzi, M., Tagliabue, I., Auxilia, A., Ghilardi, G., ... & Clerici, M. (2022). Exploring the role of serum lipid profile and neutrophil-to-lymphocyte ratio in violent suicide attempters: a cross sectional study. *CNS spectrums*, 27(3), 362-368.
- Capuzzi, E., Caldiroli, A., Capellazzi, M., Tagliabue, I., Buoli, M., & Clerici, M. (2020). Biomarkers of suicidal behaviors: A comprehensive critical review. *Advances in clinical chemistry*, 96, 179-216.
- Caselli, R. J., Marchant, G. E., Hunt, K. S., Henslin, B. R., Kosiorek, H. E., Langbaum, J., ... & Dueck, A. C. (2015). Predictive testing for Alzheimer's disease: suicidal ideation in healthy participants. *Alzheimer disease and associated disorders*, 29(3), 252.
- Ditzen, C., Tang, N., Jastorff, A. M., Teplytska, L., Yassouridis, A., Maccarrone, G., ... & Turck, C. W. (2012). Cerebrospinal fluid biomarkers for major depression confirm relevance of associated pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 1013-1025.
- Enrico, C., Alice, C., Martina, C., Ilaria, T., Annamaria, A., Giulia, G., ... & Massimo, C. (2021). Exploring the role of serum lipid profile and neutrophil-to-lymphocyte ratio in violent suicide attempters: a cross sectional study.
- González-Castro, T. B., Genis-Mendoza, A. D., León-Escalante, D. I., Hernández-Díaz, Y., Juárez-Rojop, I. E., Tovilla-Zárate, C. A., ... & Ramos-Méndez, M. Á. (2021). Possible Association of Cholesterol as a Biomarker in Suicide Behavior. *Biomedicines*, 9(11), 1559.
- Katherin, S., & John, M. J. (2017). Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Current Psychiatry Reports*, 19(6).
- Lozupone, M., Donghia, R., Sardone, R., Mollica, A., Berardino, G., Lampignano, L., ... & Panza, F. (2022). Apolipoprotein E genotype, inflammatory biomarkers, and non-psychiatric multimorbidity contribute to the suicidal ideation phenotype in older age. *The Salus in Apulia Study. Journal of Affective Disorders*.
- Lozupone, M., Mollica, A., Berardino, G., Bellomo, A., & Panza, F. (2022). Risk factors of suicidal behaviour in old age. *European psychiatry*, 65(S1), S31-S32.
- Lozupone, M., Mollica, A., Berardino, G., Sardone, R., & Panza, F. (2022). Could epigenetics play a role in suicidal behavior in older age?. *Epigenomics*, 14(2), 73-79.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, Antonio. Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido. Diss. Universidad Autónoma de Nuevo León, 2021.
- Richard-Devantoy, S., Turecki, G., & Jollant, F. (2016). Neurobiology of elderly suicide. *Archives of suicide research*, 20(3), 291-313.
- Serna-Rodríguez, M. F., Zambrano-Lucio, M., Trejo-Luevanos, J. L., Marino-Martínez, I. A., Rivas-Estilla, A. M., Ontiveros-Sánchez de la Barquera, J. A., & Pérez-Maya, A. A. (2022). Apolipoproteins and suicide: a potential psychiatric biomarker. *Archives of suicide research*, 1-19.
- Sudol, K., & Mann, J. J. (2017). Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Current psychiatry reports*, 19(6), 1-13.

ARHGAP26

- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

ATP6V0E1

- Di Narzo, A. F., Kozlenkov, A., Roussos, P., Hao, K., Hurd, Y., Lewis, D. A., ... & Dracheva, S. (2014). A unique gene 126ignatura 126ignatura associated with serotonin 2C receptor RNA editing in the prefrontal cortex and altered in suicide. *Human molecular genetics*, 23(18), 4801-4813.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

BCL2

- Cao, L. H., Qiao, J. Y., Huang, H. Y., Fang, X. Y., Zhang, R., Miao, M. S., & Li, X. M. (2019). PI3K–AKT signaling activation and icarin: the potential effects on the perimenopausal depression-like rat model. *Molecules*, 24(20), 3700.
- Cholewinski, T., Pereira, D., Moerland, M., & Jacobs, G. E. (2021). MTORC1 signaling as a biomarker in major depressive disorder and its pharmacological modulation by novel rapid-acting antidepressants. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 11, 20451253211036814.
- Dwivedi, Y. (2016). Pathogenetic and therapeutic applications of microRNAs in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 341-348.
- Dwivedi, Y. (2018). MicroRNAs in depression and suicide: recent insights and future perspectives. *Journal of affective disorders*, 240, 146-154.
- Kalkman, H. O. (2021). The GSK3-NRF2 Axis in Suicide. *Psychiatry Int.* 2021, 2, 108–119.
- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Levey, D. F., Niculescu, E. M., Le-Niculescu, H., Dainton, H. L., Phalen, P. L., Ladd, T. B., ... & Niculescu, A. B. (2016). Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Molecular psychiatry*, 21(6), 768-785.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ortega, M. A., Alvarez-Mon, M. A., García-Montero, C., Fraile-Martinez, O., Lahera, G., Monserrat, J., ... & Álvarez-Mon, M. (2021). MicroRNAs as critical biomarkers of major depressive disorder: A comprehensive perspective. *Biomedicine*, 9(11), 1659.
- Ovalle Carcaño, Antonio. Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido. Diss. Universidad Autónoma de Nuevo León, 2021.
- Ovcharenko, L., Cavalcanti, S. L., Ruiz, A. C., Garcia, N., & Machado-Vieira, R. (2020). Biological Targets Underlying the Antisuicidal Effects of Lithium. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 7(3), 165-174.
- Serafini, G., Pompili, M., Hansen, K. F., Obrietan, K., Dwivedi, Y., Shomron, N., & Girardi, P. (2014). The involvement of microRNAs in major depression, suicidal behavior, and related disorders: a focus on miR-185 and miR-491-3p. *Cellular and molecular neurobiology*, 34(1), 17-30.
- Serafini, G., Trabucco, A., Corsini, G., Escelsior, A., Amerio, A., Aguglia, A., ... & Amore, M. (2021). The potential of microRNAs as putative biomarkers in major depressive disorder and suicidal behavior. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 5, 100035.

- Shi, Y., Wang, Q., Song, R., Kong, Y., & Zhang, Z. (2021). Non-coding RNAs in depression: Promising diagnostic and therapeutic biomarkers. *EbioMedicine*, 71, 103569.

CD164

- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

CD24

- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

CD47

- Le-Niculescu, H., Roseberry, K., Gill, S. S., Levey, D. F., Phalen, P. L., Mullen, J., ... & Niculescu, A. B. (2021). Precision medicine for mood disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Molecular psychiatry*, 26(7), 2776-2804.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

FOXN3

- Amasi-Hartoonian, N., Pariante, C. M., Cattaneo, A., & Sforzini, L. (2022). Understanding treatment-resistant depression using “omics” techniques: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*.
- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Ludwig, B., Roy, B., Wang, Q., Birur, B., & Dwivedi, Y. (2017). The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Frontiers in neuroscience*, 11, 74.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por

secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

- Sokolowski, M., Wasserman, J., & Wasserman, D. (2016). Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Molecular psychiatry*, 21(10), 1381-1390.
- Souza-Silva, N. G., Nicolau, E. S., Hoy, K., Hawi, Z., Bellgrove, M. A., Miranda, D. M., ... & Fitzgerald, P. B. (2020). A genetic profile of refractory individuals with major depressive disorder and their responsiveness to transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 13(4), 1091-1093.
- Vereczkei, A., Barta, C., Magi, A., Farkas, J., Eisinger, A., Király, O., ... & Kotyuk, E. (2022). FOXN3 and GDNF Polymorphisms as Common Genetic Factors of Substance Use and Addictive Behaviors. *Journal of Personalized Medicine*, 12(5), 690.

GBP1

- Debnath, M., Doyle, K., Langan, C., McDonald, C., Leonard, B., & Cannon, D. (2011). Recent advances in psychoneuroimmunology: Inflammation in psychiatric disorders. *Translational Neuroscience*, 2(2), 121-137.
- Di Narzo, A. F., Kozlenkov, A., Roussos, P., Hao, K., Hurd, Y., Lewis, D. A., ... & Dracheva, S. (2014). A unique gene expression signature associated with serotonin 2C receptor RNA editing in the prefrontal cortex and altered in suicide. *Human molecular genetics*, 23(18), 4801-4813.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Roseberry, K., Soe, K. C., Rogers, J., ... & White, F. A. (2019). Towards precision medicine for pain: diagnostic biomarkers and repurposed drugs. *Molecular psychiatry*, 24(4), 501-522.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Trépanier, M. O., Hopperton, K. E., Mizrahi, R., Mechawar, N., & Bazinet, R. P. (2016). Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular psychiatry*, 21(8), 1009-1026.

GSK3β

- Beurel, E., & Jope, R. S. (2014). Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Translational psychiatry*, 4(12), e488-e488.
- Costanza, A., D'Orta, I., Perroud, N., Burkhardt, S., Malafosse, A., Mangin, P., & La Harpe, R. (2014). Neurobiology of suicide: do biomarkers exist?. *International journal of legal medicine*, 128(1), 73-82.
- Duda, P., Hajka, D., Wójcicka, O., Rakus, D., & Gizak, A. (2020). GSK3β: a master player in depressive disorder pathogenesis and treatment responsiveness. *Cells*, 9(3), 727.
- Flory, J. D., Donohue, D., Muhie, S., Yang, R., Miller, S. A., Hammamieh, R., ... & Yehuda, R. (2017). Gene expression associated with suicide attempts in US veterans. *Translational psychiatry*, 7(9), e1226-e1226.
- Goossens, J., Morrens, M., & Coppens, V. (2021). The potential use of peripheral blood mononuclear cells as biomarkers for treatment response and outcome prediction in psychiatry: A systematic review. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 25(3), 283-299.
- Jiménez, E., Arias, B., Mitjans, M., Goikolea, J. M., Roda, E., Ruiz, V., ... & Benabarre, A. (2014). Association between GSK3β gene and increased impulsivity in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 24(4), 510-518.
- Jiménez, E., Arias, B., Mitjans, M., Goikolea, J. M., Roda, E., Saiz, P. A., ... & Benabarre, A. (2013). Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients. *European Neuropsychopharmacology*, 23(11), 1452-1462.

- Kalkman, H. O. (2021). The GSK3-NRF2 axis in suicide. *Psychiatry International*, 2(1), 108-119.
- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Fernandez, R., Ballmann, E., La Harpe, R., & Malafosse, A. (2012). Protein levels of β -catenin and activation state of glycogen synthase kinase-3 β in major depression. A study with postmortem prefrontal cortex. *Journal of affective disorders*, 136(1-2), 185-188.
- Kouter, K., & Paska, A. V. (2020). Biomarkers for suicidal behavior: miRNAs and their potential for diagnostics through liquid biopsy—a systematic review. *Epigenomics*, 12(24), 2219-2235.
- Le-Niculescu, H., Roseberry, K., Gill, S. S., Levey, D. F., Phalen, P. L., Mullen, J., ... & Niculescu, A. B. (2021). Precision medicine for mood disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Molecular psychiatry*, 26(7), 2776-2804.
- Levey, D. F., Niculescu, E. M., Le-Niculescu, H., Dainton, H. L., Phalen, P. L., Ladd, T. B., ... & Niculescu, A. B. (2016). Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Molecular psychiatry*, 21(6), 768-785.
- Liu, Z., Li, X., Chen, C., Sun, N., Wang, Y., Yang, C., ... & Zhang, K. (2020). Identification of antisense lncRNAs targeting GSK3 β as a regulator in major depressive disorder. *Epigenomics*, 12(19), 1725-1738.
- Malhi, G. S., Das, P., Outhred, T., Irwin, L., Morris, G., Hamilton, A., ... & Mannie, Z. (2018). Understanding suicide: Focusing on its mechanisms through a lithium lens. *Journal of affective disorders*, 241, 338-347.
- Mandelli, L., & Serretti, A. (2013). Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2375-2397.
- McCarthy, M. J., Wei, H., Marnoy, Z., Darvish, R. M., McPhie, D. L., Cohen, B. M., & Welsh, D. K. (2013). Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. *Translational psychiatry*, 3(10), e318-e318.
- Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar disorder and suicide: a review. *Current psychiatry reports*, 22(2), 1-10.
- Muneer, A. (2017). Wnt and GSK3 signaling pathways in bipolar disorder: clinical and therapeutic implications. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(2), 100.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Ovcharenko, L., Cavalcanti, S. L., Ruiz, A. C., Garcia, N., & Machado-Vieira, R. (2020). Biological Targets Underlying the Antisuicidal Effects of Lithium. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 7(3), 165-174.
- Ren, X., Rizavi, H. S., Khan, M. A., Dwivedi, Y., & Pandey, G. N. (2012). Altered Wnt signalling in the teenage suicide brain: focus on glycogen synthase kinase-3b and b-catenin.
- Roy, B., Wang, Q., Palkovits, M., Faludi, G., & Dwivedi, Y. (2017). Altered miRNA expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. *Scientific reports*, 7(1), 1-15.
- Roy, B., Yoshino, Y., Allen, L., Prall, K., Schell, G., & Dwivedi, Y. (2020). Exploiting circulating MicroRNAs as biomarkers in psychiatric disorders. *Molecular diagnosis & therapy*, 24(3), 279-298.
- Yoon, H. K., & Kim, Y. K. (2010). Association between glycogen synthase kinase-3 β gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(2), 331-334.
- Yoshino, Y., & Dwivedi, Y. (2020). Non-coding RNAs in psychiatric disorders and suicidal behavior. *Frontiers in psychiatry*, 11, 543893.

HTRA1

- Levey, D. F., Niculescu, E. M., Le-Niculescu, H., Dainton, H. L., Phalen, P. L., Ladd, T. B., ... & Niculescu, A. B. (2016). Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Molecular psychiatry*, 21(6), 768-785.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

IL-1 β

- Achtyes, E., Keaton, S. A., Smart, L., Burmeister, A. R., Heilman, P. L., Krzyzanowski, S., ... & Brundin, L. (2020). Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain, behavior, and immunity*, 83, 239-247.
- Amitai, M., & Apter, A. (2016). Using genomics to predict antidepressant response in suicidal depressed children. *European Psychiatry*, 33(S1), S53-S53.
- Amitai, M., Kaffman, S., Kroizer, E., Lebow, M., Magen, I., Benaroya-Milshtein, N., ... & Chen, A. (2022). Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain, behavior, and immunity*, 104, 31-38.
- Black, C., & Miller, B. J. (2015). Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biological psychiatry*, 78(1), 28-37.
- Brundin, L., Erhardt, S., Bryleva, E. Y., Achtyes, E. D., & Postolache, T. T. (2015). The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(3), 192-203.
- Chadda, R. K., & Gupta, A. (2019). Looking into biological markers of suicidal behaviours. *The Indian Journal of Medical Research*, 150(4), 328.
- Choi, K. W., Jang, E. H., Kim, A. Y., Kim, H., Park, M. J., Byun, S., ... & Jeon, H. J. (2021). Predictive inflammatory biomarkers for change in suicidal ideation in major depressive disorder and panic disorder: A 12-week follow-up study. *Journal of psychiatric research*, 133, 73-81.
- Courtet, P., Giner, L., Seneque, M., Guillaume, S., Olié, E., & Ducasse, D. (2016). Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(8), 564-586.
- Ducasse, D., Olié, E., Guillaume, S., Artero, S., & Courtet, P. (2015). A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 46, 203-211.
- Falcone, T., Fazio, V., Lee, C., Simon, B., Franco, K., Marchi, N., & Janigro, D. (2010). Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents? *PloS one*, 5(6), e11089.
- Fiedos, D., Nobile, B., Olié, E., Genty, C., Douillard, E., Lebars, E., ... & Courtet, P. (2019). Alteration of blood inflammation and glutamate level in parietal precuneus cortex within patients with recent history of suicide attempt: A study of magnetic resonance spectroscopy. *French Journal of Psychiatry*, 1, S111-S112.
- Gananca, L., Galfalvy, H. C., Cisneros-Trujillo, S., Basseda, Z., Cooper, T. B., Ren, X., ... & Sublette, M. E. (2021). Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. *Journal of psychiatric research*, 134, 192-199.
- González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Perez-Hernandez, N., Rodríguez-Pérez, J. M., & Genis-Mendoza, A. D. (2021). The role of gene polymorphisms, and analysis of peripheral and central levels of interleukins in suicidal behavior: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 279, 398-411.
- Jha, M. K., Cai, L., Minhajuddin, A., Fatt, C. C., Furman, J. L., Gadad, B. S., ... & Trivedi, M. H. (2020). Dysfunctional adaptive immune response in adolescents and young adults with suicide behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 111, 104487.
- Johnston, J. N., Campbell, D., Caruncho, H. J., Henter, I. D., Ballard, E. D., & Zarate Jr, C. A. (2022). Suicide biomarkers to predict risk, classify diagnostic subtypes, and identify novel

therapeutic targets: 5 Years of promising research. *International journal of neuropsychopharmacology*, 25(3), 197-214.

- Kim, J., Kim, J. H., & Chang, K. A. (2021). Sex difference in peripheral inflammatory biomarkers in drug-naïve patients with major depression in young adulthood. *Biomedicines*, 9(7), 708.
- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Lichtblau, N., Schmidt, F. M., Schumann, R., Kirkby, K. C., & Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *International review of psychiatry*, 25(5), 592-603.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Erhardt, S., Träskman-Bendz, L., Engström, G., & Brundin, L. (2011). CSF biomarkers in suicide attempters—a principal component analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(1), 52-61.
- Lombardo, G. (2021). New frontiers in suicide vulnerability: immune system and sex hormones. *Brain, behavior, & immunity-health*, 18, 100384.
- Lu, J., Li, S., Li, H., Mou, T., Zhou, L., Huang, B., ... & Xu, Y. (2019). Changes in plasma NPY, IL-1 β and hypocretin in people who died by suicide. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2893.
- Melhem, N. M., Munroe, S., Marsland, A., Gray, K., Brent, D., Porta, G., ... & Gopalan, P. (2017). Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 284-294.
- Miná, V. A. L., Lacerda-Pinheiro, S. F., Maia, L. C., Pinheiro Jr, R. F. F., Meireles, C. B., De Souza, S. I. R., ... & Rolim, M. L. N. (2015). The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior. *Journal of affective disorders*, 172, 219-230.
- Neupane, S. P. (2021). Psychoneuroimmunology: The new frontier in suicide research. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 17, 100344.
- Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B. H., Sublette, M. E., & Mann, J. J. (2014). Toward a biosignature for suicide. *American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1259-1277.
- Orsolini, L., Latini, R., Pompili, M., Serafini, G., Volpe, U., Vellante, F., ... & De Berardis, D. (2020). Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry investigation*, 17(3), 207.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Pandey, G. N. (2015). Cytokines as suicide risk biomarkers. *Biological psychiatry*, 78(1), 5.
- Postolache, T. T., Manalai, P., Brenner, L. A., & Brundin, L. (2016). Inflammation and suicidal behavior. In *Biological aspects of suicidal behavior* (Vol. 30, pp. 123-144). Karger Publishers.
- Schiweck, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Lafit, G., Vaessen, T., de Beeck, G. O., ... & Vrieze, E. (2020). Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-12.
- Serafini, G., Parisi, V. M., Aguglia, A., Amerio, A., Sampogna, G., Fiorillo, A., ... & Amore, M. (2020). A specific inflammatory profile underlying suicide risk? Systematic review of the main literature findings. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2393.
- Serafini, G., Trabucco, A., Corsini, G., Escelsior, A., Amerio, A., Aguglia, A., ... & Amore, M. (2021). The potential of microRNAs as putative biomarkers in major depressive disorder and suicidal behavior. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 5, 100035.
- Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Dudek, D., ... & Maes, M. (2018). Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 372-383.

- Su, Y. A., Lin, J. Y., Liu, Q., Lv, X. Z., Wang, G., Wei, J., ... & Si, T. M. (2020). Associations among serum markers of inflammation, life stress and suicide risk in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 129, 53-60.
- Sudol, K., & Mann, J. J. (2017). Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Current psychiatry reports*, 19(6), 1-13.
- Zwolińska, W., Dmitrzak-Węglarz, M., & Słopeń, A. (2021). Biomarkers in child and adolescent depression. *Child Psychiatry & Human Development*, 1-16.

II-6

- Achtyes, E., Keaton, S. A., Smart, L., Burmeister, A. R., Heilman, P. L., Krzyzanowski, S., ... & Brundin, L. (2020). Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain, behavior, and immunity*, 83, 239-247.
- Amitai, M., & Apter, A. (2016). Using genomics to predict antidepressant response in suicidal depressed children. *European Psychiatry*, 33(S1), S53-S53.
- Amitai, M., Kaffman, S., Kroizer, E., Lebow, M., Magen, I., Benaroya-Milshtein, N., ... & Chen, A. (2022). Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain, behavior, and immunity*, 104, 31-38.
- Amitai, M., Taler, M., Ben-Baruch, R., Lebow, M., Rotkopf, R., Apter, A., ... & Chen, A. (2020). Increased circulatory IL-6 during 8-week fluoxetine treatment is a risk factor for suicidal behaviors in youth. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 301-308.
- Amitai, M., Taler, M., Lebow, M., Ben-Baruch, R., Apter, A., Fennig, S., ... & Chen, A. (2020). An increase in IL-6 levels at 6-month follow-up visit is associated with SSRI-emergent suicidality in high-risk children and adolescents treated with fluoxetine. *European Neuropsychopharmacology*, 40, 61-69.
- Black, C., & Miller, B. J. (2015). Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biological psychiatry*, 78(1), 28-37.
- Bokor, J., Sutori, S., Torok, D., Gal, Z., Eszlari, N., Gyorik, D., ... & Gonda, X. (2021). Inflamed mind: multiple genetic variants of IL6 influence suicide risk phenotypes in interaction with early and recent adversities in a linkage disequilibrium-based clumping analysis. *Frontiers in psychiatry*, 12.
- Brundin, L., Erhardt, S., Bryleva, E. Y., Achtyes, E. D., & Postolache, T. T. (2015). The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(3), 192-203.
- Chadda, R. K., & Gupta, A. (2019). Looking into biological markers of suicidal behaviours. *The Indian Journal of Medical Research*, 150(4), 328.
- Choi, K. W., Jang, E. H., Kim, A. Y., Kim, H., Park, M. J., Byun, S., ... & Jeon, H. J. (2021). Predictive inflammatory biomarkers for change in suicidal ideation in major depressive disorder and panic disorder: A 12-week follow-up study. *Journal of psychiatric research*, 133, 73-81.
- Courtet, P., Giner, L., Seneque, M., Guillaume, S., Olie, E., & Ducasse, D. (2016). Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(8), 564-586.
- Ducasse, D., Olié, E., Guillaume, S., Artero, S., & Courtet, P. (2015). A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 46, 203-211.
- Eidan, A. J., Al-Harmoosh, R. A., & Al-Amarei, H. M. (2019). Estimation of IL-6, INF γ , and lipid profile in suicidal and nonsuicidal adults with major depressive disorder. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(3), 181-189.
- Falcone, T., Fazio, V., Lee, C., Simon, B., Franco, K., Marchi, N., & Janigro, D. (2010). Serum S100B: a potential biomarker for suicidality in adolescents?. *PloS one*, 5(6), e11089.
- Fernández-Sevillano, J., Gonzalez-Ortega, I., MacDowell, K., Zorrilla, I., López, M. P., Courtet, P., ... & Gonzalez-Pinto, A. (2021). Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-11.

- Fiedos, D., Nobile, B., Olié, E., Genty, C., Douillard, E., Lebars, E., ... & Courtet, P. (2019). Alteration of blood inflammation and glutamate level in parietal precuneus cortex within patients with recent history of suicide attempt: A study of magnetic resonance spectroscopy. *French Journal of Psychiatry*, 1, S111-S112.
- Gananca, L., Galfalvy, H. C., Cisneros-Trujillo, S., Basseda, Z., Cooper, T. B., Ren, X., ... & Sublette, M. E. (2021). Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. *Journal of psychiatric research*, 134, 192-199.
- González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Perez-Hernandez, N., Rodríguez-Pérez, J. M., & Genis-Mendoza, A. D. (2021). The role of gene polymorphisms, and analysis of peripheral and central levels of interleukins in suicidal behavior: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 279, 398-411.
- González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., López-Narváez, M. L., Genis-Mendoza, A. D., & Juárez-Rojop, I. E. (2021). Interleukin-6 levels in serum, plasma, and cerebral spinal fluid in individuals with suicide behavior: systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 41(7), 258-267.
- Jha, M. K., Cai, L., Minhajuddin, A., Fatt, C. C., Furman, J. L., Gadad, B. S., ... & Trivedi, M. H. (2020). Dysfunctional adaptive immune response in adolescents and young adults with suicide behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 111, 104487.
- Johnston, J. N., Campbell, D., Caruncho, H. J., Henter, I. D., Ballard, E. D., & Zarate Jr, C. A. (2022). Suicide biomarkers to predict risk, classify diagnostic subtypes, and identify novel therapeutic targets: 5 Years of promising research. *International journal of neuropsychopharmacology*, 25(3), 197-214.
- Kim, J., Kim, J. H., & Chang, K. A. (2021). Sex difference in peripheral inflammatory biomarkers in drug-naïve patients with major depression in young adulthood. *Biomedicines*, 9(7), 708.
- Lichtblau, N., Schmidt, F. M., Schumann, R., Kirkby, K. C., & Himmerich, H. (2013). Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *International review of psychiatry*, 25(5), 592-603.
- Lindqvist, D., Janelidze, S., Erhardt, S., Träskman-Bendz, L., Engström, G., & Brundin, L. (2011). CSF biomarkers in suicide attempters—a principal component analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(1), 52-61.
- Lombardo, G. (2021). New frontiers in suicide vulnerability: immune system and sex hormones. *Brain, behavior, & immunity-health*, 18, 100384.
- Melhem, N. M., Munroe, S., Marsland, A., Gray, K., Brent, D., Porta, G., ... & Gopalan, P. (2017). Blunted HPA axis activity prior to suicide attempt and increased inflammation in attempters. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 284-294.
- Miná, V. A. L., Lacerda-Pinheiro, S. F., Maia, L. C., Pinheiro Jr, R. F. F., Meireles, C. B., De Souza, S. I. R., ... & Rolim, M. L. N. (2015). The influence of inflammatory cytokines in physiopathology of suicidal behavior. *Journal of affective disorders*, 172, 219-230.
- Neupane, S. P. (2021). Psychoneuroimmunology: The new frontier in suicide research. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 17, 100344.
- Ohlsson, L., Gustafsson, A., Lavant, E., Suneson, K., Brundin, L., Westrin, Å., ... & Lindqvist, D. (2019). Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(2), 185-193.
- Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B. H., Sublette, M. E., & Mann, J. J. (2014). Toward a biosignature for suicide. *American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1259-1277.
- Orsolini, L., Latini, R., Pompili, M., Serafini, G., Volpe, U., Vellante, F., ... & De Berardis, D. (2020). Understanding the complex of suicide in depression: from research to clinics. *Psychiatry investigation*, 17(3), 207.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Pandey, G. N. (2015). Cytokines as suicide risk biomarkers. *Biological psychiatry*, 78(1), 5.

- Postolache, T. T., Manalai, P., Brenner, L. A., & Brundin, L. (2016). Inflammation and suicidal behavior. In *Biological aspects of suicidal behavior* (Vol. 30, pp. 123-144). Karger Publishers.
- Schiweck, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Lafit, G., Vaessen, T., de Beeck, G. O., ... & Vrieze, E. (2020). Childhood trauma, suicide risk and inflammatory phenotypes of depression: insights from monocyte gene expression. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-12.
- Serafini, G., Parisi, V. M., Aguglia, A., Amerio, A., Sampogna, G., Fiorillo, A., ... & Amore, M. (2020). A specific inflammatory profile underlying suicide risk? Systematic review of the main literature findings. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2393.
- Sowa-Kućma, M., Styczeń, K., Siwek, M., Misztak, P., Nowak, R. J., Dudek, D., ... & Maes, M. (2018). Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 372-383.
- Su, Y. A., Lin, J. Y., Liu, Q., Lv, X. Z., Wang, G., Wei, J., ... & Si, T. M. (2020). Associations among serum markers of inflammation, life stress and suicide risk in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 129, 53-60.
- Sudol, K., & Mann, J. J. (2017). Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. *Current psychiatry reports*, 19(6), 1-13.
- Thomas, N., Armstrong, C. W., Hudaib, A. R., Kulkarni, J., & Gurvich, C. (2021). A network meta-analysis of stress mediators in suicide behaviour. *Frontiers in neuroendocrinology*, 63, 100946.
- Zwolińska, W., Dmitrzak-Węglarz, M., & Słopeń, A. (2021). Biomarkers in child and adolescent depression. *Child Psychiatry & Human Development*, 1-16.

JUN

- Levey, D. F., Niculescu, E. M., Le-Niculescu, H., Dainton, H. L., Phalen, P. L., Ladd, T. B., ... & Niculescu, A. B. (2016). Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Molecular psychiatry*, 21(6), 768-785.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Roy, B., & Dwivedi, Y. (2017). Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 10-27.
- Zeng, D., He, S., Ma, C., Wen, Y., Song, W., Xu, Q., ... & Li, H. (2020). Network-based approach to identify molecular signatures in the brains of depressed suicides. *Psychiatry research*, 294, 113513.

LHFP

- Jurado, Y. E. P., Delgado, A. G. C., Laurean, S. K. C., Alba, M. A. A., & Pardo, J. R. G. (2022). Enfermedades crónicas no transmisibles, biomarcadores y riesgo suicida. Una revisión de literatura. *Psicoespacios*, 16(28), 1-13.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.

- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

LPAR1

- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

MAOB

1. Giurgiuca, A., Schipor, S., Caragheorghopol, A., Crasan, A., Postolache, E., Tudose, C., ... & Cozman, D. (2016). Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar I disorder. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12(3), 275.
2. Kovacic, Z., Henigsberg, N., Pivac, N., Nedic, G., & Borovecki, A. (2008). Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related posttraumatic stress disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 32(2), 544-551.
3. Lewitzka, U., Müller-Oerlinghausen, B., Felber, W., Brunner, J., Hawellek, B., Rujescu, D., ... & Bronisch, T. (2008). Is MAO-B activity in platelets associated with the occurrence of suicidality and behavioural personality traits in depressed patients?. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(1), 41-49.
4. Ludwig, B., Roy, B., Wang, Q., Birur, B., & Dwivedi, Y. (2017). The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Frontiers in neuroscience*, 11, 74.
5. Müller-Oerlinghausen, B., Roggenbach, J., & Franke, L. (2004). Serotonergic platelet markers of suicidal behavior—do they really exist?. *Journal of affective disorders*, 79(1-3), 13-24.
6. Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
7. Oquendo, M. A., Sullivan, G. M., Sudol, K., Baca-Garcia, E., Stanley, B. H., Sublette, M. E., & Mann, J. J. (2014). Toward a biosignature for suicide. *American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1259-1277.
8. Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
9. Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects
10. Pivac, N., Kozarić-Kovačić, D., Nedić, G., Mustapić, M., Stipčević, T., Nenadić-Šviglin, K., ... & Mück-Šeler, D. (2008). Neurobiology of Suicidal Behavior. *Lowering Suicide Risk in Returning Troops: Wounds of War*, 42, 3.
11. Roggenbach, J., Müller-Oerlinghausen, B., Franke, L., Uebelhack, R., Blank, S., & Ahrens, B. (2007). Peripheral serotonergic markers in acutely suicidal patients. 1. Comparison of serotonergic platelet measures between suicidal individuals, nonsuicidal patients with major depression and healthy subjects. *Journal of neural transmission*, 114(4), 479-487.

12. Tagliarini, C., Carbone, M. G., Pagni, G., Marazziti, D., & Pomara, N. (2022). Is there a relationship between morphological and functional platelet changes and depressive disorder?. *CNS spectrums*, 27(2), 157-190.
13. Zeb, F., Naqvi, S., & Dar Farooq, A. (2017). Depressive symptoms, monoamines levels, MAO-B activity and effect of treatment in a subset of depressed individuals from government sector hospital at Karachi. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30.
14. Zhao, J., Qi, X. R., Gao, S. F., Lu, J., van Wamelen, D. J., Kamphuis, W., ... & Swaab, D. F. (2015). Different stress-related gene expression in depression and suicide. *Journal of psychiatric research*, 68, 176-185.

MARCKS

- Dwivedi, Y. (2016). Serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in suicide. In *Biological Aspects of Suicidal Behavior* (Vol. 30, pp. 21-36). Karger Publishers.
- Jovčevska, I., & Paska, A. V. (2021). Neuroepigenetics of psychiatric disorders: Focus on lncRNA. *Neurochemistry international*, 149, 105140.
- Kalkman, H. O. (2019). Novel treatment targets based on insights in the etiology of depression: Role of IL-6 trans-signaling and stress-induced elevation of glutamate and ATP. *Pharmaceuticals*, 12(3), 113.
- Kim, S., & Lee, K. U. (2017). Research on potential biomarker correlates for suicidal behavior: A review. *Asia-Pacific Psychiatry*, 9(4), e12291.
- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Machado-Vieira, R., Manji, H. K., & Zarate Jr, C. A. (2009). The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar disorders*, 11, 92-109.
- Mullins, N., Hodgson, K., Tansey, K. E., Perroud, N., Maier, W., Mors, O., ... & Lewis, C. M. (2014). Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Translational psychiatry*, 4(10), e474-e474.
- Mustafin, R. N., Kazantseva, A. V., Enikeeva, R. F., Davydova, Y. D., Malykh, S. B., Viktorov, V. V., & Khusnutdinova, E. K. (2019). Epigenetics of suicidal behavior. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 23(5), 600-607.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Niculescu, A. B., Levey, D., Le-Niculescu, H., Niculescu, E., Kurian, S. M., & Salomon, D. (2015). Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Molecular psychiatry*, 20(3), 286-288.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Pandey, G. N., Sharma, A., Rizavi, H. S., & Ren, X. (2021). Dysregulation of protein kinase C in adult depression and suicide: evidence from postmortem brain studies. *International journal of neuropsychopharmacology*, 24(5), 400-408.
- Policicchio, S., Dempster, E., & Murphy, T. (2018). Deciphering the epigenetic landscape of suicidal behaviour: a review of current findings, caveats and future directions. *OBM Genetics*, 2(4), 1-1.
- Punzi, G., Ursini, G., Shin, J. H., Kleinman, J. E., Hyde, T. M., & Weinberger, D. R. (2014). Increased expression of MARCKS in post-mortem brain of violent suicide completers is

related to transcription of a long, noncoding, antisense RNA. *Molecular psychiatry*, 19(10), 1057-1059.

- Punzi, G., Ursini, G., Viscanti, G., Radulescu, E., Shin, J. H., Quarto, T., ... & Weinberger, D. R. (2019). Association of a noncoding RNA postmortem with suicide by violent means and in vivo with aggressive phenotypes. *Biological psychiatry*, 85(5), 417-424.
- Schneider, E., El Hajj, N., Müller, F., Navarro, B., & Haaf, T. (2015). Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenetic and genome research*, 146(1), 19-27.
- Simons, R. (2016). Use of gene expression biomarkers to predict suicidality. *Aerospace medicine and human performance*, 87(7), 659-660.
- Yoshino, Y., & Dwivedi, Y. (2020). Non-coding RNAs in psychiatric disorders and suicidal behavior. *Frontiers in psychiatry*, 11, 543893.
- Zhou, Y., Lutz, P. E., Ibrahim, E. C., Courtet, P., Tzavara, E., Turecki, G., & Belzeaux, R. (2020). Suicide and suicide behaviors: A review of transcriptomics and multiomics studies in psychiatric disorders. *Journal of Neuroscience Research*, 98(4), 601-615.

MBP

- Bokor, J., Sutori, S., Torok, D., Gal, Z., Eszlari, N., Gyorik, D., ... & Gonda, X. (2021). Inflamed mind: multiple genetic variants of IL6 influence suicide risk phenotypes in interaction with early and recent adversities in a linkage disequilibrium-based clumping analysis. *Frontiers in psychiatry*, 12.
- Le-Niculescu, H., Kurian, S. M., Yehyawji, N., Dike, C., Patel, S. D., Edenberg, H. J., ... & Niculescu, A. B. (2009). Identifying blood biomarkers for mood disorders using convergent functional genomics. *Molecular psychiatry*, 14(2), 156-174.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Roy, B., & Dwivedi, Y. (2017). Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 10-27.
- Rymo, I., Kern, S., Bjerke, M., Zetterberg, H., Marlow, T., Blennow, K., ... & Waern, M. (2017). CSF YKL-40 and GAP-43 are related to suicidal ideation in older women. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 351-357.
- Zhang, L., Verwer, R. W., Zhao, J., Huitinga, I., Lucassen, P. J., & Swaab, D. F. (2021). Changes in glial gene expression in the prefrontal cortex in relation to major depressive disorder, suicide and psychotic features. *Journal of affective disorders*, 295, 893-903.

PAFAH1B2

- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

PCDH9

- Gonda, X., Petschner, P., Eszlari, N., Baksa, D., Edes, A., Antal, P., ... & Bagdy, G. (2019). Genetic variants in major depressive disorder: from pathophysiology to therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 194, 22-43.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Xiao, X., Zheng, F., Chang, H., Ma, Y., Yao, Y. G., Luo, X. J., & Li, M. (2018). The gene encoding protocadherin 9 (PCDH9), a novel risk factor for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 43(5), 1128-1137.

PGK1

- Mariani, N., Cattane, N., Pariante, C., & Cattaneo, A. (2021). Gene expression studies in Depression development and treatment: an overview of the underlying molecular mechanisms and biological processes to identify biomarkers. *Translational psychiatry*, 11(1), 1-23.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

PIK3R5

- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

PTK2

- Gao, L., Gao, Y., Xu, E., & Xie, J. (2015). Microarray analysis of the major depressive disorder mRNA profile data. *Psychiatry investigation*, 12(3), 388.
- Kaadt, E., Højgaard, K., Mumm, B., Christiansen, S. L., Müller, H. K., Damgaard, C. K., & Elfving, B. (2021). Dysregulation of miR-185, miR-193a, and miR-450a in the skin are linked to the depressive phenotype. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 104, 110052.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

RECK

- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

SAT1

- Almeida, D., & Turecki, G. (2016). A slice of the suicidal brain: what have postmortem molecular studies taught us?. *Current psychiatry reports*, 18(11), 1-10.
- Almeida, D., & Turecki, G. (2017). Recent progress in functional genomic studies of depression and suicide. *Current Genetic Medicine Reports*, 5(1), 22-34.
- Bani-Fatemi, A., Howe, A. S., & De Luca, V. (2015). Epigenetic studies of suicidal behavior. *Neurocase*, 21(2), 134-143.
- Blasco-Fontecilla, H., Lopez-Castroman, J., Giner, L., Baca-Garcia, E., & Oquendo, M. A. (2013). Predicting suicidal behavior: are we really that far along? Comment on "Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality". *Current psychiatry reports*, 15(12), 1-3.
- Cheung, S., Woo, J., Maes, M. S., & Zai, C. C. (2020). Suicide epigenetics, a review of recent progress. *Journal of affective disorders*, 265, 423-438.
- Dwivedi, Y. (2018). MicroRNAs in depression and suicide: recent insights and future perspectives. *Journal of affective disorders*, 240, 146-154.
- Furczyk, K., Schutová, B., Michel, T. M., Thome, J., & Büttner, A. (2013). The neurobiology of suicide-A Review of post-mortem studies. *Journal of molecular psychiatry*, 1(1), 1-22.
- Guintivano, J., Brown, T., Newcomer, A., Jones, M., Cox, O., Maher, B. S., ... & Kaminsky, Z. A. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American journal of psychiatry*, 171(12), 1287-1296.
- Kalkman, H. O. (2021). The GSK3-NRF2 axis in suicide. *Psychiatry International*, 2(1), 108-119.
- Klengel, T., Pape, J., Binder, E. B., & Mehta, D. (2014). The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 80, 115-132.
- Kouter, K., & Paska, A. V. (2020). Biomarkers for suicidal behavior: miRNAs and their potential for diagnostics through liquid biopsy—a systematic review. *Epigenomics*, 12(24), 2219-2235.
- Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Ayalew, M., Palmer, L., Gavrin, L. M., Jain, N., ... & Niculescu, A. B. (2013). Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1249-1264.
- Lockwood, L. E., Su, S., & Youssef, N. A. (2015). The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene–environment interactions. *Psychiatry research*, 228(3), 235-242.
- Lopez, J. P., Fiori, L. M., Gross, J. A., Labonte, B., Yerko, V., Mechawar, N., & Turecki, G. (2014). Regulatory role of miRNAs in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(1), 23-32.
- Ludwig, B., Roy, B., Wang, Q., Birur, B., & Dwivedi, Y. (2017). The life span model of suicide and its neurobiological foundation. *Frontiers in neuroscience*, 11, 74.
- Lutz, P. E., Mechawar, N., & Turecki, G. (2017). Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Molecular psychiatry*, 22(10), 1395-1412.
- Mamdani, F., Weber, M. D., Bunney, B., Burke, K., Cartagena, P., Walsh, D., ... & Sequeira, A. (2022). Identification of potential blood biomarkers associated with suicide in major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 12(1), 1-10.

- Mirza, S., Docherty, A. R., Bakian, A., Coon, H., Soares, J. C., Walss-Bass, C., & Fries, G. R. (2022). Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: Systematic review of the suicide literature and methodological considerations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 189(7-8), 221-246.
- Mullins, N., Hodgson, K., Tansey, K. E., Perroud, N., Maier, W., Mors, O., ... & Lewis, C. M. (2014). Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Translational psychiatry*, 4(10), e474-e474.
- Mustafin, R. N., Kazantseva, A. V., Enikeeva, R. F., Davydova, Y. D., Malykh, S. B., Viktorov, V. V., & Khusnutdinova, E. K. (2019). Epigenetics of suicidal behavior. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 23(5), 600-607.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Niculescu, A. B., Levey, D., Le-Niculescu, H., Niculescu, E., Kurian, S. M., & Salomon, D. (2015). Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Molecular psychiatry*, 20(3), 286-288.
- Norman, R. J. (2015). Identification of the SAT1 Gene as a Potential Biomarker for the Prediction of Suicide in Patients Suffering from Mood Disorders. *School of Physician Assistant Studies. Paper*, 549.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Pantazatos, S. P., Andrews, S. J., Dunning-Broadbent, J., Pang, J., Huang, Y. Y., Arango, V., ... & Mann, J. J. (2015). Isoform-level brain expression profiling of the spermidine/spermine N1-Acetyltransferase1 (SAT1) gene in major depression and suicide. *Neurobiology of disease*, 79, 123-134.
- Policicchio, S., Dempster, E., & Murphy, T. (2018). Deciphering the epigenetic landscape of suicidal behaviour: a review of current findings, caveats and future directions. *OBM Genetics*, 2(4), 1-1.
- Roy, B., & Dwivedi, Y. (2017). Understanding epigenetic architecture of suicide neurobiology: A critical perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 10-27.
- Roy, B., & Dwivedi, Y. (2018). Understanding the neuroepigenetic constituents of suicide brain. *Progress in molecular biology and translational science*, 157, 233-262.
- Schneider, E., El Hajj, N., Müller, F., Navarro, B., & Haaf, T. (2015). Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenetic and genome research*, 146(1), 19-27.
- Serafini, G., Trabucco, A., Corsini, G., Escelsior, A., Amerio, A., Aguglia, A., ... & Amore, M. (2021). The potential of microRNAs as putative biomarkers in major depressive disorder and suicidal behavior. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 5, 100035.
- Shi, Y., Wang, Q., Song, R., Kong, Y., & Zhang, Z. (2021). Non-coding RNAs in depression: Promising diagnostic and therapeutic biomarkers. *EBioMedicine*, 71, 103569.
- Sokolowski, M., Ben-Efraim, Y. J., Wasserman, J., & Wasserman, D. (2013). Glutamatergic GRIN2B and polyaminergic ODC1 genes in suicide attempts: associations and gene-environment interactions with childhood/adolescent physical assault. *Molecular psychiatry*, 18(9), 985-992.
- Squassina, A., Manchia, M., Chillotti, C., Deiana, V., Congiu, D., Paribello, F., ... & Del Zompo, M. (2013). Differential effect of lithium on spermidine/spermine N1-acetyltransferase expression in suicidal behaviour. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(10), 2209-2218.
- Squassina, A., Niola, P., Lopez, J. P., Cruceanu, C., Pisanu, C., Congiu, D., ... & Del Zompo, M. (2020). MicroRNA expression profiling of lymphoblasts from bipolar disorder patients who died by suicide, pathway analysis and integration with postmortem brain findings. *European Neuropsychopharmacology*, 34, 39-49.

- Tovilla-Zárate, C. A., López-Narváez, M. L., González-Castro, T. B., Juárez-Rojop, I., Pool-García, S., Genis, A., ... & Nicolini, H. (2015). Association between the SAT-1 Gene and Suicidal Behavior in Mexican Population. *Journal of Psychiatry*, 1, 005.
- Turecki, G. (2013). Polyamines and suicide risk. *Molecular psychiatry*, 18(12), 1242.
- Yoshino, Y., & Dwivedi, Y. (2020). Non-coding RNAs in psychiatric disorders and suicidal behavior. *Frontiers in psychiatry*, 11, 543893.
- Zhou, Y., Lutz, P. E., Ibrahim, E. C., Courtet, P., Tzavara, E., Turecki, G., & Belzeaux, R. (2020). Suicide and suicide behaviors: A review of transcriptomics and multiomics studies in psychiatric disorders. *Journal of Neuroscience Research*, 98(4), 601-615.

SKA2

- Bani-Fatemi, A., Adanty, C., Dai, N., Dada, O., Strauss, J., Zai, C., ... & De Luca, V. (2020). Genome-wide methylation association with current suicidal ideation in schizophrenia. *Journal of neural transmission*, 127(9), 1315-1322.
- Boks, M. P., Rutten, B. P., Geuze, E., Houtepen, L. C., Vermetten, E., Kaminsky, Z., & Vinkers, C. H. (2016). SKA2 methylation is involved in cortisol stress reactivity and predicts the development of post-traumatic stress disorder (PTSD) after military deployment. *Neuropsychopharmacology*, 41(5), 1350-1356.
- Calati, R., Nemeroff, C. B., Lopez-Castroman, J., Cohen, L. J., & Galynker, I. (2020). Candidate biomarkers of suicide crisis syndrome: What to test next? A concept paper. *International journal of neuropsychopharmacology*, 23(3), 192-205.
- Cheung, S., Woo, J., Maes, M. S., & Zai, C. C. (2020). Suicide epigenetics, a review of recent progress. *Journal of affective disorders*, 265, 423-438.
- Clive, M. L., Boks, M. P., Vinkers, C. H., Osborne, L. M., Payne, J. L., Ressler, K. J., ... & Kaminsky, Z. (2016). Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model. *Clinical epigenetics*, 8(1), 1-14.
- Fiori, L. M., & Turecki, G. (2020). Epigenetics of suicidal behaviors. In *Alternatives to Suicide* (pp. 301-323). Academic Press.
- Guintivano, J., Brown, T., Newcomer, A., Jones, M., Cox, O., Maher, B. S., ... & Kaminsky, Z. A. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American journal of psychiatry*, 171(12), 1287-1296.
- Johnston, J. N., Campbell, D., Caruncho, H. J., Henter, I. D., Ballard, E. D., & Zarate Jr, C. A. (2022). Suicide biomarkers to predict risk, classify diagnostic subtypes, and identify novel therapeutic targets: 5 Years of promising research. *International journal of neuropsychopharmacology*, 25(3), 197-214.
- Kaminsky, Z., Wilcox, H. C., Eaton, W. W., Van Eck, K., Kilaru, V., Jovanovic, T., ... & Smith, A. K. (2015). Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational psychiatry*, 5(8), e627-e627.
- Kouter, K., & Paska, A. V. (2021). 'Omics' of suicidal behaviour: A path to personalised psychiatry. *World journal of psychiatry*, 11(10), 774.
- Kouter, K., Zupanc, T., & Videtič Paska, A. (2022). Targeted sequencing approach: Comprehensive analysis of DNA methylation and gene expression across blood and brain regions in suicide victims. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-12.
- Lengvenyte, A., Conejero, I., Courtet, P., & Olié, E. (2021). Biological bases of suicidal behaviours: A narrative review. *European journal of neuroscience*, 53(1), 330-351.
- Levey, D. F., Niculescu, E. M., Le-Niculescu, H., Dainton, H. L., Phalen, P. L., Ladd, T. B., ... & Niculescu, A. B. (2016). Towards understanding and predicting suicidality in women: biomarkers and clinical risk assessment. *Molecular psychiatry*, 21(6), 768-785.
- Lutz, P. E., Mechawar, N., & Turecki, G. (2017). Neuropathology of suicide: recent findings and future directions. *Molecular psychiatry*, 22(10), 1395-1412.

- Mamdani, F., Weber, M. D., Bunney, B., Burke, K., Cartagena, P., Walsh, D., ... & Sequeira, A. (2022). Identification of potential blood biomarkers associated with suicide in major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 12(1), 1-10.
- Mustafin, R. N., Kazantseva, A. V., Enikeeva, R. F., Davydova, Y. D., Malykh, S. B., Viktorov, V. V., & Khusnutdinova, E. K. (2019). Epigenetics of suicidal behavior. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 23(5), 600-607.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Niculescu, A. B., Levey, D., Le-Niculescu, H., Niculescu, E., Kurian, S. M., & Salomon, D. (2015). Psychiatric blood biomarkers: avoiding jumping to premature negative or positive conclusions. *Molecular psychiatry*, 20(3), 286-288.
- Nobile, B., Ramoz, N., Jaussent, I., Dubois, J., Guillaume, S., Gorwood, P., & Courtet, P. (2020). Polymorphisms of stress pathway genes and emergence of suicidal ideation at antidepressant treatment onset. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1-11.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Zhang, H., Bhaumik, R., & Ren, X. (2016). The expression of the suicide-associated gene SKA2 is decreased in the prefrontal cortex of suicide victims but not of nonsuicidal patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(8), pyw015.
- Park, C., Rosenblat, J. D., Brietzke, E., Pan, Z., Lee, Y., Cao, B., ... & McIntyre, R. S. (2019). Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 139-152.
- Policicchio, S., Dempster, E., & Murphy, T. (2018). Deciphering the epigenetic landscape of suicidal behaviour: a review of current findings, caveats and future directions. *OBM Genetics*, 2(4), 1-1.
- Roy, B., & Dwivedi, Y. (2018). Understanding the neuroepigenetic constituents of suicide brain. *Progress in molecular biology and translational science*, 157, 233-262.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Wolf, E. J., Smith, A. K., Lusk, J., ... & Miller, M. W. (2016). SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans. *Molecular psychiatry*, 21(3), 357-363.
- Sadeh, N., Wolf, E. J., Logue, M. W., Hayes, J. P., Stone, A., Griffin, L. M., ... & Miller, M. W. (2016). Epigenetic variation at SKA2 predicts suicide phenotypes and internalizing psychopathology. *Depression and anxiety*, 33(4), 308-315.
- Schneider, E., El Hajj, N., Müller, F., Navarro, B., & Haaf, T. (2015). Epigenetic dysregulation in the prefrontal cortex of suicide completers. *Cytogenetic and genome research*, 146(1), 19-27.
- Wilcox, H. C., Fullerton, J. M., Glowinski, A. L., Benke, K., Kamali, M., Hulvershorn, L. A., ... & Nurnberger Jr, J. I. (2017). Traumatic stress interacts with bipolar disorder genetic risk to increase risk for suicide attempts. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(12), 1073-1080.
- Xie, M., & Bu, Y. (2019). SKA2/FAM33A: A novel gene implicated in cell cycle, tumorigenesis, and psychiatric disorders. *Genes & diseases*, 6(1), 25-30.
- Zhou, Y., Lutz, P. E., Ibrahim, E. C., Courtet, P., Tzavara, E., Turecki, G., & Belzeaux, R. (2020). Suicide and suicide behaviors: A review of transcriptomics and multiomics studies in psychiatric disorders. *Journal of Neuroscience Research*, 98(4), 601-615.

SLC4A4

- Christensen, T., Bisgaard, C. F., & Wiborg, O. (2011). Biomarkers of anhedonic-like behavior, antidepressant drug refractoriness, and stress resilience in a rat model of depression. *Neuroscience*, 196, 66-79.
- Ibrahim, E. C., Gorgievski, V., Ortiz-Teba, P., Belzeaux, R., Turecki, G., Sibille, E., ... & Tzavara, E. T. (2022). Transcriptomic Studies of Antidepressant Action in Rodent Models of Depression: A First Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13543.
- Mohandoss, A. A., Thavarajah, R., Joshua, E., Rao, U. K., & Ranganathan, K. (2019). Candidate Genes for Suicide Risk in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *Journal of Orofacial Sciences*, 11(1), 37.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., ... & Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Molecular psychiatry*, 20(11), 1266-1285.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).

SPTBN1

- Martin, C. A., Vorn, R., Schrieber, M., Lai, C., Yun, S., Kim, H. S., & Gill, J. (2021). Identification of DNA Methylation Changes That Predict Onset of Post-traumatic Stress Disorder and Depression Following Physical Trauma. *Frontiers in neuroscience*, 15.
- Martins-de-Souza, D., Guest, P. C., Vanattou-Saifoudine, N., Rahmoune, H., & Bahn, S. (2012). Phosphoproteomic differences in major depressive disorder postmortem brains indicate effects on synaptic function. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(8), 657-666.
- Menezes, I. C., von Werne Baes, C., Lacchini, R., & Juruena, M. F. (2019). Genetic biomarkers for differential diagnosis of major depressive disorder and bipolar disorder: a systematic and critical review. *Behavioural brain research*, 357, 29-38.
- Niculescu, A. B., Le-Niculescu, H., Levey, D. F., Phalen, P. L., Dainton, H. L., Roseberry, K., ... & Salomon, D. R. (2017). Precision medicine for suicidality: from universality to subtypes and personalization. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1250-1273.
- Ovalle Carcaño, A. (2021). Identificación y evaluación en pacientes con síndrome depresivo mayor, de variantes genómicas probablemente asociadas al suicidio obtenidas por secuenciación de exoma dirigido (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).