

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



TITULO:

“Búsqueda y evaluación de variantes génicas del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal como potenciales biomarcadores asociados al Síndrome Depresivo Mayor y Suicidio.”

TESIS

POR:

QFB. Larli Misael Pérez López

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN BIOLOGÍA MOLECULAR E
INGENIERÍA GENÉTICA**

SEPTIEMBRE, 2024

Búsqueda y evaluación de variantes génicas del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal como potenciales biomarcadores asociados al Síndrome Depresivo Mayor y Suicidio.

Aprobación de la Tesis:



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



Dr. en C. Alberto Camacho Morales
Co-Director de Tesis



Dr. en C. Jorge Angel Isidro Ascacio Martínez
Miembro de Comisión de Tesis



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

DEDICATORIA

Todo lo que he logrado hasta ahora ha sido dedicado a mi familia; y esta no es una excepción. Con mucho cariño dedico este trabajo a mi madre, Herlinda, y mis hermanas, Yessica, Yesenia y Mayrani, son mi motivación de cada día, las amo y las extraño.

AGRADECIMIENTOS

Absolutamente a todas y cada una de las personas que conocí a lo largo de este posgrado, cada una aportó algo a mi formación profesional y desarrollo personal. Sin embargo, agradezco particularmente al Dr. Antonio Alí Pérez Maya por brindarme la oportunidad de trabajar en su línea de investigación; a mis compañeros de laboratorio, quienes contribuyeron a la realización experimental de este proyecto, Jocelyn, Mauricio, Lucía, Carlos, Leonardo e Isaac; a mis compañeros de generación, Óscar, Aldair, Luis Ángel, Roberto y muy especialmente a Juan Daniel y Selene, quienes estuvieron siempre para brindarme su apoyo y amistad de forma incondicional. Finalmente, agradezco a Tania, a quien admiro mucho y me ha enseñado muchas cosas tanto en el ámbito profesional como personal. A todos los estimo y los llevaré en mis recuerdos con gran aprecio.

LUGAR DE TRABAJO

Laboratorio de Genómica y Bioinformática, Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular. Facultad de Medicina, UANL.

Laboratorio Nacional BIOBANCO, Facultad de Medicina, UANL.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Definición de suicidio, ideación y conducta suicida	1
1.2 Epidemiología del suicidio	1
1.2.1 A nivel Mundial	1
1.2.2 En México.....	1
1.3 Factores protectores contra el suicidio	2
1.4 Factores de riesgo de suicidio.....	2
1.4.1 Físicos y biológicos	2
1.4.2 Genéticos	3
1.4.3 Culturales y sociales	3
1.4.4 Psiquiátricos y psicológicos.....	3
1.5 Evaluación del riesgo suicida	4
1.5.1 Entrevista clínica	4
1.5.2 Escalas de evaluación	5
1.6 Biomarcadores	5
1.6.1 Búsqueda de biomarcadores asociados a trastornos psiquiátricos y suicidio	6
1.7 El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal y los trastornos del estado de ánimo.....	7
2 ANTECEDENTES	8
3 JUSTIFICACIÓN	10
4 HIPÓTESIS	11
5 OBJETIVOS	11
5.1 Objetivo general	11
5.2 Objetivos específicos	11
6 DISEÑO EXPERIMENTAL	12
6.1 Estrategia general	12
6.2 Diseño del experimento	13
6.3 Muestra de estudio	14
7 MATERIALES	16
7.1 Material biológico.....	16
7.2 Material de laboratorio	16
7.3 Equipos de laboratorio.....	17
7.4 Reactivos y kits comerciales.....	18
8 MÉTODOS	19

8.1 Selección de genes del eje HPA y sus variantes con posible asociación a SDM y suicidio.....	19
8.1.1 Búsqueda sistemática.....	19
8.1.2 Análisis bioinformático	19
8.2 Selección de los participantes	20
8.2.1 Entrevista clínica	20
8.2.2 Aplicación de escalas de evaluación.....	21
8.3 Obtención de las muestras	21
8.3.1 Obtención de ADN genómico	21
8.3.2 Extracción de ADN mediante la Técnica de Fenol-Cloroformo	22
8.3.3 Extracción de ADN mediante Columnas de Centrifugación (Kit Comercial QIAGEN).....	22
8.3.4 Control de calidad de las muestras de ADN	23
8.4 Genotipificación por PCR en tiempo real y sondas TaqMan	24
8.5 Análisis e integración de los datos obtenidos	25
8.6 Etapas del desarrollo del algoritmo:	25
8.6.1 Diseño y entrenamiento	25
8.6.2 Evaluación del modelo para identificar características genómicas, clínicas, y epidemiológicas empleando Bosque Aleatorio.....	27
8.6.3 Evaluación de la capacidad predictiva e identificación de características genómicas y clínicas influyentes	28
9 RESULTADOS	29
9.1 Selección de genes del eje HPA y sus variantes con posible asociación a SDM y suicidio.....	29
9.1.1 Análisis bioinformático de perfiles de expresión de pacientes psiquiátricos vs controles.....	30
9.1.2 Análisis de enriquecimiento funcional	32
9.1.3 Selección de la variante con mayor probabilidad de asociación para cada gen seleccionado.....	35
9.2 Genotipificación por PCR en tiempo real y sondas TaqMan	39
9.2.1 Control de calidad de las muestras de ADN empleadas	39
9.3 Variantes con asociación estadísticamente significativa a los fenotipos evaluados ...	41
9.4 Integración de los datos genotípicos obtenidos con la información clínica y epidemiológica.....	60
9.4.1 Modelos de <i>machine learning</i> evaluados	60
9.4.2 Validación del modelo con mejores resultados (Bosque Aleatorio).....	62

9.4.3 Identificación de las características más importantes por grupo.	63
10 DISCUSIÓN	64
11 CONCLUSIONES	69
12 PERSPECTIVAS	70
13 REFERENCIAS	71
ANEXOS	77
Frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes asociadas significativamente con los fenotipos evaluados	77
SNP: rs2717162 en SDM	77
SNP: rs2717162 en Mujeres con SDM.....	77
SNP: rs1875999 en Mujeres con SDM.....	78
SNP: rs242937 en Mujeres con SDM.....	78
SNP: rs1799971 en Hombres con SDM	79
SNP: rs1040288 en Hombres con SDM	79
SNP: rs1875999 en Mujeres con TB	80
SNP: rs242937 en Mujeres con TB	80
SNP: rs242937 en Hombres con TB.....	81
SNP: rs1040288 Hombres con TB	81
SNP: rs1040288 en Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida	82
SNP: rs2717162 en TDM	83
SNP: rs2717162 en Mujeres con TDM	83
SNP: rs1799971 en Hombres con TDM.....	84
SNP: rs1040288 en Hombres con TDM.....	84
SNP: rs2282018 en Suicidio Consumado.....	85
SNP: rs2717162 en Suicidio Consumado en Mujeres	85
SNP: rs2282018 en Suicidio Consumado en Hombres	86

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.0 Estrategia experimental general	13
FIGURA 2.0 Diagrama de Venn de los genes del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal diferencialmente expresados en 6 de los 13 conjuntos de datos analizados	31
FIGURA 3.0 Términos estadísticamente enriquecidos en la plataforma Metascape	32
FIGURA 4.0 Fenotipos relacionados, enriquecidos en la plataforma Metascape	33
FIGURA 5.0 Diagrama de interacción Proteína-Proteína	34
FIGURA 6.0 Diagrama de interacción de los genes con mayor actividad en SNC... ..	35
FIGURA 7.0 Imagen representativa del control de calidad de las muestras de ADN	40
FIGURA 8.0 Importancia relativa de las características más importantes identificadas por el modelo de machine learning de Vecino más Cercano	60
FIGURA 9.0 Importancia relativa de las características más importantes identificadas por el modelo de machine learning de Redes Neuronales	61
FIGURA 10.0 Importancia relativa de las características más importantes identificadas por el modelo de machine learning de Bosque Aleatorio	62
FIGURA 11.0 Predicciones realizadas por el algoritmo de 10 sujetos al azar, obteniendo 8 predicciones correctas.....	62
FIGURA 12.0 Características más importantes detectadas por el algoritmo para identificar a pacientes con Síndrome Depresivo Mayor (recuadro a la izquierda) y Controles Sanos (recuadro a la derecha)...	63

LISTA DE TABLAS

TABLA 1.0 Criterios de inclusión y exclusión de víctimas de muerte por suicidio... ..	14
TABLA 2.0 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes con Depresión Mayor... ..	15
TABLA 3.0 Criterios de inclusión y exclusión de controles sanos	15
TABLA 4.0 Condiciones de reacción para la amplificación de β -globina	24
TABLA 5.0 Programa de temperaturas para la amplificación de β -globina	24
TABLA 6.0 Condiciones de genotipificación por qPCR... ..	25
TABLA 7.0 Genes identificados y número de variantes con posible asociación... ..	29
TABLA 8.0 Conjuntos de datos identificados a través de la plataforma Gene Expression Omnibus.....	30
TABLA 9.0 Genes del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal diferencialmente expresados en pacientes psiquiátricos y controles	31
TABLA 10.0 Características más importantes de los SNPs seleccionados para genotipificación en la población de estudio... ..	36
TABLA 11.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Síndrome Depresivo Mayor)... ..	42
TABLA 12.0 Asociación de rs2717162 con SDM (Síndrome Depresivo Mayor)... ..	42
TABLA 13.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Mujeres con Síndrome Depresivo Mayor)... ..	43
TABLA 14.0 Asociación de rs2717162 con SDM en población femenina	43
TABLA 15.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1875999 (Mujeres con Síndrome Depresivo Mayor)... ..	44
TABLA 16.0 Asociación de rs1875999 con SDM en población femenina	44
TABLA 17.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Mujeres con Síndrome Depresivo Mayor)... ..	45
TABLA 18.0 Asociación de rs242937 con SDM en población femenina	45
TABLA 19.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1799971(Hombres con SDM)... ..	46

TABLA 20.0	Asociación de rs1799971 con SDM en población masculina	46
TABLA 21.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con Síndrome Depresivo Mayor).....	47
TABLA 22.0	Asociación de rs1040288 con SDM en población masculina	47
TABLA 23.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1875999 (Mujeres con TB)	48
TABLA 24.0	Asociación de rs1875999 con TB en población femenina	48
TABLA 25.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Mujeres con TB).....	49
TABLA 26.0	Asociación de rs242937 con TB en población femenina	49
TABLA 27.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Hombres con TB).....	50
TABLA 28.0	Asociación de rs242937 con TB en población masculina	50
TABLA 29.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con TB)	51
TABLA 30.0	Asociación de rs1040288 con TB en población masculina	51
TABLA 31.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida).....	52
TABLA 32.0	Asociación de rs1040288 con Ideación Suicida en pacientes con TB	52
TABLA 33.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (TDM).....	53
TABLA 34.0	Asociación de rs2717162 con TDM	53
TABLA 35.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Mujeres con TDM).....	54
TABLA 36.0	Asociación de rs2717162 con TDM en población femenina	54
TABLA 37.0	Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1799971(Hombres con TDM).....	55
TABLA 38.0	Asociación de rs1799971 con TDM en población masculina	55

TABLA 39.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con TDM).....	56
TABLA 40.0 Asociación de rs1040288 con TDM en población masculina	56
TABLA 41.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2282018 (Suicidio Consumado).....	57
TABLA 42.0 Asociación de rs2282018 con Suicidio Consumado.....	57
TABLA 43.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Suicidio Consumado en Mujeres).....	58
TABLA 44.0 Asociación de rs2717162 con Suicidio Consumado en población femenina ..	58
TABLA 45.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2282018 (Suicidio Consumado en Hombres).....	59
TABLA 46.0 Asociación de rs2282018 con Suicidio Consumado en población masculina	59

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

3' UTR:	3' untranslated region
5' UTR:	5' untranslated región
ADN:	Ácido desoxirribonucleico.
ADNg:	ADN genómico.
ARN:	Ácido ribonucleico.
ARNm:	ARN mensajero.
ATP:	Adenosín trifosfato.
BDNF:	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CFG:	Genómica Funcional Convergente
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CFI-S:	Convergent Functional Information for Suicide
CI:	Confidence Interval
CONACYT:	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.
C-SSRS:	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
DEPC:	Dietil pirocarbonato.
DLPFC:	Corteza prefrontal dorsolateral
DM:	Depresión mayor
dNTP:	deoxinucleótido trifosfato.
EDTA:	Ácido etilendiaminotetraacético.
FDA:	Food and Drug Administration
Fwd:	Forward
FKBP5:	FK506 binding protein 5
GABA:	Gamma-aminobutyric acid
HCl:	Ácido clorhídrico.
HPA:	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
HWE:	Hardy-Weinberg equilibrium.
IDB:	Beck Depression Inventory
INEGI:	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IS:	Ideación suicida.
K:	Potasio.
Kb:	Kilo bases.
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
M:	Molar.
MAF:	Frecuencia del alelo menor.
MBP:	Myelin basic protein (Proteína básica de mielina).
mg:	Miligramo
min:	Minuto.
ml:	Mililitros.
mm:	Milímetros.
mM:	Milimolar.
NaCL:	Cloruro de sodio.
NCBI:	National Center for Biotechnology Information.
ng:	Nanogramo.
ng/μl:	Nanogramo sobre microlitro.

nt:	Nucleótidos.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PCR:	Polymerase Chain Reaction
PFC:	Prefrontal córtex
Px:	Paciente
qPCR:	Quantitative Polymerase Chain Reaction
Rev:	Reverse
RFMH:	Research Foundation for Mental Hygiene
rpm:	Revoluciones por minuto.
SDM:	Síndrome depresivo mayor.
SDS:	Dodecilsulfato sódico.
seg:	Segundo.
SIFT:	Sorting intolerant from tolerant
SKA2:	Spindle And Kinetochore Associated Complex Subunit 2
SLC4A4:	Solute Carrier Family 4 Member 4
SNC:	Sistema nervioso central.
SNP:	Single Nucleotide Polymorphism
TAE:	Tris, acetato y EDTA.
TB:	Trastorno Bipolar.
TDM:	Trastorno Depresivo Mayor.
TE:	Tris-EDTA.
TSNT:	Tritón-SDS-NaCl-Tris HCl.
UANL:	Universidad Autónoma de Nuevo León.
µl:	Microlitro.
µM:	Micromolar.

ABSTRACT

Worldwide, nearly 700,000 people die by suicide annually. In Mexico, the suicide rate has increased by 175% in recent decades, reaching 6.3 per 100,000 inhabitants in 2022. Psychiatric disorders, such as Major Depressive Syndrome (MDS), are among the primary risk factors. However, the etiology of depression is complex, involving psychosocial, genetic and biological factors, highlighting the importance of identifying genetic biomarkers for prognosis, prediction, and classification of psychiatric disorders.

Recently, the use of bioinformatics and artificial intelligence has expanded in psychiatry due to their potential to provide predictive and classification models for complex disorders.

This study aimed to identify and evaluate gene variants of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis that could serve as potential biomarkers associated with MDS and suicide risk. A systematic search and bioinformatics analysis were conducted, leading to the selection of nine candidate genes and nine single nucleotide polymorphisms (SNPs).

The study involved 140 patients with MDS, 160 healthy controls, and 247 samples from suicide victims. DNA was extracted from all blood samples, and genotyping of the nine SNPs was performed using real-time PCR and TaqMan probes.

Genotype-phenotype association analysis was conducted, integrating genomic, clinical and epidemiological data using a supervised learning algorithm to predict and classify MDS patients and healthy controls.

The bioinformatics analysis identified nine HPA axis genes that were differentially expressed in patients with pathological stress response phenotypes, particularly in neuropeptide signaling pathways and the regulation of neuronal apoptotic processes.

After genotyping, the rs1659400 (*NTRK2*) variant was identified as a potential biomarker for MDS, while rs242937 (*CRHR1*), rs1875999 (*CRHBP*), and rs2717162 (*GALR1*) were identified as potential biomarkers for Bipolar Disorder and Major Depression (MD) in the females. Additionally, rs1799971 (*OPMRI*) and rs2282018 (*AVP*) were recognized as potential biomarkers for MD and suicide risk in males.

Finally, the Random Forest machine learning model achieved strong performance, correctly predicting 8 out of 10 cases in a 10-fold validation, demonstrating good accuracy.



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

RESUMEN

A nivel mundial, cerca de 700,000 personas mueren por suicidio cada año. En México, la tasa de suicidios ha aumentado 175% en las últimas décadas, alcanzando 6.3 por cada 100,000 habitantes en 2022. Entre los principales factores de riesgo se encuentran los trastornos psiquiátricos, como el Síndrome Depresivo Mayor (SDM). Sin embargo, la etiología de la depresión es compleja, ya que involucra factores psicosociales, genéticos, y biológicos, lo que subraya la importancia de identificar biomarcadores genéticos que permitan el pronóstico, la predicción y la clasificación de los diferentes trastornos psiquiátricos.

En los últimos años, el uso de herramientas bioinformáticas y de inteligencia artificial ha incrementado, particularmente en el campo de la psiquiatría, debido a su potencial para brindar modelos de predicción y clasificación de trastornos complejos. El objetivo de este trabajo fue identificar y evaluar variantes génicas del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) que puedan servir como potenciales biomarcadores asociados al SDM y al riesgo suicida.

Para ello, se realizó una búsqueda sistemática y análisis bioinformático de posibles biomarcadores de depresión, seleccionándose nueve genes y nueve polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) candidatos. Se reclutaron 140 pacientes con SDM, 160 controles sanos y 247 muestras de víctimas de suicidio. Se extrajo el ADN de todas las muestras de sangre, y se realizó la genotipificación de los nueve SNPs utilizando PCR en tiempo real y sondas TaqMan. Finalmente, se llevó a cabo el análisis de asociación genotipo-fenotipo y la integración de los datos genómicos, clínicos y epidemiológicos de todos los participantes, utilizando un modelo piloto de un algoritmo de aprendizaje supervisado para la predicción y clasificación de pacientes con SDM y controles sanos.

El análisis bioinformático identificó nueve genes del eje HPA que se expresan diferencialmente en pacientes con fenotipos patológicos de respuesta al estrés, relacionados con procesos involucrados en vías de señalización de neuropéptidos y regulación de procesos apoptóticos neuronales, entre otros. Posterior a la genotipificación, se determinó que la variante rs1659400 (*NTRK2*) se identificó como un potencial biomarcador de SDM. Las variantes rs242937 (*CRHR1*), rs1875999 (*CRHBP*) y rs2717162 (*GALRI*) son posibles

biomarcadores de Trastorno Bipolar y Depresión Mayor (DM) en la población femenina, mientras que las variantes rs1799971 (*OPMRI*) y rs2282018 (*A'P*) se identificaron como potenciales biomarcadores de DM y Suicidio en población masculina. Finalmente, el modelo de aprendizaje automático utilizando Bosque Aleatorio logró realizar 8 predicciones correctas de pacientes y controles en una validación de 10 veces, demostrando un buen desempeño.



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

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de suicidio, ideación y conducta suicida

El suicidio se define como la muerte causada por una conducta autoinfligida y dañina, con la intención deliberada de quitarse la vida. Generalmente, esta acción es precedida por la ideación suicida, que se compone de pensamientos, consideraciones y/o planes para terminar con la vida. Esta ideación puede escalar hacia una conducta suicida, definida como una acción autoinfligida, no mortal, pero potencialmente peligrosa, también con la intención de quitarse la vida (1).

1.2 Epidemiología del suicidio

Cerca del 80% de los suicidios ocurren en países de ingresos bajos y medianos, siendo los métodos más comúnmente utilizados el ahorcamiento, la ingesta de plaguicidas y el uso de armas de fuego (2). Las víctimas de suicidio a menudo presentan problemas psiquiátricos, somáticos, culturales, sociales o trastornos espirituales, lo que indica que no suelen ser personas saludables (3).

1.2.1 A nivel Mundial

A nivel mundial, alrededor de 700,000 personas mueren por suicidio cada año, lo que convierte esta causa en la cuarta principal en el grupo de edad de 15 a 29 años (2). Existen diferencias significativas por género: la tasa de suicidios consumados es mayor en hombres, mientras que los intentos fallidos son más frecuentes en mujeres (4).

1.2.2 En México

En las últimas décadas, la tasa de suicidio en México ha aumentado significativamente, con un incremento del 175% entre 1970 y 2007. En 2022, la tasa promedio fue de 6.3 por cada 100,000 habitantes, una tendencia alarmante que afecta principalmente a la población joven de 18 a 29 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (5).

1.3 Factores protectores contra el suicidio

Diversos factores protectores contra el suicidio han sido identificados, entre los cuales destacan los factores físicos y biológicos, como la edad y el género. Las mujeres jóvenes, por ejemplo, tienen una menor probabilidad de suicidio. Un sistema nervioso central sano, una buena salud mental, un estilo de vida saludable, así como el embarazo y tener un gran número de hijos, son considerados factores protectores importantes (3). Estos factores se dividen en:

- Mentales y psicológicos: un control adecuado de los pensamientos y emociones, la autorrealización y una alta autoestima.
- Culturales y sociales: llevar una vida plena, mantener una fuerte relación intrafamiliar y tener relaciones personales sólidas están fuertemente asociados con la protección contra el suicidio.
- Espirituales: La meditación, la adoración, la fe y la gratitud están estrechamente relacionadas con la protección contra suicidio. Estos comportamientos fomentan el mantenimiento de un estado de ánimo positivo, de alegría y esperanza, lo cual es crucial en la prevención del suicidio (3).

1.4 Factores de riesgo de suicidio

Entre los factores de riesgo para el suicidio incluyen los trastornos psiquiátricos, la pérdida de un ser querido por suicidio y un comportamiento suicida previo (6). Sin embargo, los factores de riesgo pueden subdividirse en:

1.4.1 Físicos y biológicos

Las condiciones geográficas y climáticas, la predisposición genética, el género, los antecedentes familiares de suicidio y los intentos previos son factores de riesgo significativos. El deterioro del sistema nervioso central también se relaciona estrechamente con el riesgo de suicidio. En este contexto, los sistemas de neurotransmisores serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico, así como el eje HPA (Hipotálamo-Pituitario-Adrenal), son los más estudiados debido a que las alteraciones en su funcionamiento se asocian con un mayor riesgo de suicidio (3).

1.4.2 Genéticos

El comportamiento suicida tiene un componente heredable. Estudios de genoma completo han identificado asociaciones con este comportamiento patológico. La epidemiología genética sugiere una heredabilidad de entre el 17% y el 55% en estos casos. Además, se ha reportado que los SNPs pueden tener una heredabilidad de aproximadamente el 4%, con una participación poligénica subyacente (7). Los trastornos psiquiátricos, como el Trastorno Depresivo Mayor (TDM), también han demostrado cierta etiología genética en estudios que emplean la puntuación de riesgo poligénico y análisis de correlación genética (7).

1.4.3 Culturales y sociales

Factores como la irresponsabilidad de los sistemas políticos que conducen a genocidios y guerras, desastres ambientales, marcadas diferencias económicas, y la disponibilidad de atención social y sanitaria también incrementan el riesgo de suicidio. Otros factores incluyen la discriminación, el racismo y los eventos vitales negativos durante la infancia, como la separación, pérdida o aislamiento de los padres (3).

1.4.4 Psiquiátricos y psicológicos

La alteración de la percepción, los trastornos psiquiátricos y/o afectivos, así como el abuso en el consumo de alcohol y otras sustancias, favorecen un perfil de ansiedad, tristeza, desesperanza, y cambios drásticos en la personalidad, aumentando significativamente el riesgo de suicidio (3). Los trastornos psiquiátricos se caracterizan por alteraciones notables en el comportamiento de un individuo y están relacionados con procesos como la cognición y la regulación de las emociones. Algunos ejemplos incluyen la depresión, la ansiedad, la bipolaridad, el estrés postraumático y la esquizofrenia (8).

1.4.4.1 *Trastorno depresivo*

Se manifiesta con estados de ánimo dominados por la tristeza, la irritabilidad y la sensación de vacío, junto con una pérdida de interés por las actividades cotidianas. Estas sensaciones prevalecen la mayor parte de los días de la semana. Además, pueden presentarse dificultad para concentrarse y baja autoestima, lo que puede derivar en ideación y/o comportamiento

suicida. Es importante destacar que, por cada suicidio consumado, se estima que al menos 20 personas más intentaron realizarlo (8).

1.4.4.2 Trastorno Bipolar

Se caracteriza por la aparición de episodios maníacos, donde se manifiestan estados de ánimo anormalmente elevados y un aumento persistente en la energía enfocada a objetivos, junto con un aumento de la autoestima, una disminución en los tiempos de sueño, una mayor comunicación verbal y facilidad para distraerse con estímulos irrelevantes. También pueden ocurrir episodios hipomaníacos con las mismas características, pero durante periodos más cortos (9).

1.4.4.3 Síndrome Depresivo Mayor

Este síndrome se presenta en trastornos psiquiátricos como la Depresión Mayor y el Trastorno Bipolar, manifestándose a través de un grupo de signos y síntomas principalmente de tipo afectivo, como irritabilidad, tristeza profunda, desesperanza, culpa y odio hacia sí mismo, además de pérdida de interés, placer y apetito, así como síntomas de tipo cognitivo en menor grado. También puede presentarse insomnio, ideación y conducta suicida (9) (10).

1.5 Evaluación del riesgo suicida

En el manejo y la prevención de la conducta suicida, la evaluación del riesgo suicida es fundamental. El principal instrumento para ello es la entrevista clínica, ya que representa la primera interacción entre el paciente y el profesional, y puede ser clave para reducir el riesgo de suicidio (10). Existen, además, instrumentos psicométricos que complementan la entrevista, sin embargo, no pueden sustituirla (10).

1.5.1 Entrevista clínica

Actualmente, la entrevista clínica es el instrumento de elección para evaluar el riesgo suicida, dado que representa la primera interacción profesional-paciente, lo que puede ser crucial para reducir el riesgo de suicidio. Realizar una evaluación psicopatológica, junto con la recolección de variables sociodemográficas e identificación de factores de riesgo y

protección, permite al profesional llevar a cabo un abordaje integral para evaluar el riesgo y realizar una intervención adecuada (10).

1.5.2 Escalas de evaluación

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

Es una herramienta bien conocida en la investigación del suicidio, validada en el idioma inglés y traducida a diferentes idiomas, incluyendo el español. Está validada para evaluar el riesgo suicida en población hispanohablante (11).

La C-SSRS respalda su uso mediante preguntas sencillas y fáciles de entender para cualquier persona, permitiendo evaluar si alguien está en riesgo de suicidio, la gravedad e inmediatez de ese riesgo, y el nivel de apoyo necesario (12).

Inventario de Depresión de Beck (IDB)

Este inventario fue diseñado para medir el grado de pesimismo personal y las expectativas negativas a corto y largo plazo. La evaluación se realiza mediante una escala de 0 a 20 puntos, donde una puntuación igual o superior a 9 indica riesgo de suicidio. La puntuación se obtiene a partir de 20 preguntas con respuestas binarias (positivas o negativas), a las cuales se les asigna un valor de 0 o 1 (10).

Escala de Información Funcional Convergente para el suicidio (CFI-S)

Esta escala es una lista de verificación que evalúa factores provenientes de diferentes dominios, como salud física y mental, estrés ambiental, adicciones, y satisfacción con la vida, entre otros. Consta de 22 preguntas y ha demostrado un valor predictivo de bueno a excelente. Es importante mencionar que, esta escala no incluye preguntas directas sobre la ideación suicida, con el fin de evitar que aquellos con tendencias suicidas oculten información por temor a la frustración de sus planes (13).

1.6 Biomarcadores

Un biomarcador es una característica mensurable que indica procesos biológicos normales, patológicos o respuestas a una intervención o exposición (14). Para ser considerado adecuado, un biomarcador debe cumplir con ciertos criterios, como ser accesible para su

detección (en muestras de sangre, saliva, orina, etc.), ser medido de forma reproducible, tener una alta relación señal/ruido, y ser dinámico y fiable en su respuesta a la evolución del cuadro clínico. En el caso de trastornos del sistema nervioso central (SNC), como los psiquiátricos y neurológicos, es de especial interés acceder a muestras de tejido cerebral (14).

Los biomarcadores pueden proporcionar información complementaria sobre el curso de una enfermedad o la efectividad de una intervención. Pueden ser identificados en cualquier evento, desde la patogenia hasta el diagnóstico, el tratamiento y la recuperación. Según su aplicación, los biomarcadores se clasifican en:

- Predictivos
- De seguridad
- De riesgo/susceptibilidad
- De diagnóstico
- De monitoreo
- De respuesta o farmacodinámicos.

En cuanto a su naturaleza, los biomarcadores pueden ser:

- Genómicos (SNP, STR, Haplotipos, CNV, Inserciones, Deleciones, Reordenamientos citogenéticos)
- Transcriptómicos (cambios en la expresión génica)
- Proteómicos (concentración diferencial de proteínas),
- Metabólicos y bioquímicos (metabolitos que proporcionan una medida funcional directa de la actividad celular y el estado fisiológico)
- Epigenéticos (principalmente patrones de metilación del ADN) (14).

1.6.1 Búsqueda de biomarcadores asociados a trastornos psiquiátricos y suicidio

El uso de biomarcadores en psiquiatría tiene como objetivo mejorar el diagnóstico temprano y preciso, el pronóstico, la predicción de respuestas a intervenciones terapéuticas, y la prevención de efectos adversos. También busca, definir y clasificar las etapas de los diferentes trastornos psiquiátricos, lo cual es un desafío debido al amplio espectro de signos y síntomas que comparten algunos de estos trastornos.

SNPs como biomarcadores

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son sustituciones de una base nitrogenada por otra en un *locus* específico de la secuencia de ADN. Estos pueden ser clínicamente relevantes al inferir susceptibilidad o protección frente a una enfermedad, así como predecir la respuesta a determinados fármacos, lo que hace que su detección sea de gran interés médico (15).

1.7 El eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal y los trastornos del estado de ánimo

El hipotálamo humano y sus conexiones aferentes, como el *locus coeruleus*, juegan un papel clave en la fisiopatología molecular de los trastornos del estado de ánimo. Este órgano no regula el eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA), que es responsable de la integración de las respuestas neuroendocrino-inmunes frente al estrés, sino que también interviene en otros sistemas hipotalámicos que influyen en la sintomatología depresiva, la disminución de la recompensa y la alteración de las funciones cognitivas (16).

Diversos estudios, como los publicados en la revista *European Psychiatry*, han investigado el papel del hipotálamo en la fisiopatología de la depresión. Entre los hallazgos destaca el aumento de la actividad de las neuronas productoras de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo de pacientes con síntomas depresivos (16).

Dentro del eje HPA, el cortisol liberado por las glándulas suprarrenales se une con alta afinidad a los receptores mineralocorticoides (MR), localizados principalmente en el hipocampo, y con menor afinidad a los receptores glucocorticoides (GR), distribuidos en diversas regiones del cerebro. El cortisol actúa principalmente a través de los MR en el hipocampo, mientras que la retroalimentación a nivel de la hipófisis y en áreas activadas como la amígdala es mediada por los GR (17).

Se ha sugerido que en el desorden depresivo mayor puede haber una desregulación de una o ambas poblaciones de receptores (MR y GR) dentro del eje HPA, así como de otras proteínas que modulan la actividad de este eje (18) (19).

2 ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes del equipo de trabajo

2.1.1 Resultados de M.C. Jesús Antonio Rea Carrillo

En su trabajo de tesis de maestría, **Jesús Antonio Rea Carrillo** seleccionó ocho genes y 15 variantes utilizando un método de priorización de datos a partir de una secuenciación previa de exoma dirigido en personas que consumaron el suicidio. Posteriormente, determinó el genotipo de un grupo de pacientes con SDM y controles sanos, llegando a las siguientes conclusiones:

- El genotipo homocigoto para el alelo **T** del SNP **rs1801018** en el gen *BCL2* podría conferir protección contra el SDM y el TB en la población del noreste de México.
- El genotipo **A/G** del SNP **rs244468** en el gen *ARHGAP26* podría brindar protección frente al SDM en mujeres.
- El genotipo homocigoto para el alelo **T** del SNP **rs7208282** en el gen *SKA2* podría representar un factor de riesgo para el SDM.
- El genotipo **T/G** del SNP **rs555895** en el gen *PTEN* podría tener un efecto protector contra el SDM.

2.1.2 Resultados de M.C. María Fernanda Serna Rodríguez

En su trabajo de tesis doctoral, **María Fernanda Serna Rodríguez** evaluó el papel de **ApoA-1**, **ApoB**, **ApoE** y **24S-Hidroxicolesterol** en la neurobiología del suicidio y su uso como potenciales biomarcadores en pacientes con SDM. Sus conclusiones principales fueron:

- Existe una asociación entre los portadores del alelo **G** (A/G + G/G) del SNP **rs754203** en el gen *CYP46A1* con un mayor riesgo de suicidio, principalmente en hombres.
- El genotipo homocigoto **T/T** del polimorfismo **rs7412** en el gen *APOE* se asoció con un riesgo de suicidio cuatro veces mayor en mujeres.

2.2 Antecedentes sobre la búsqueda de biomarcadores del eje HPA y su asociación con la respuesta al estrés y tendencias suicidas

Los genes del receptor de la hormona liberadora de corticotropina tipo 1 (**CRHR1**) y tipo 2 (**CRHR2**) desempeñan un papel clave en la activación y modulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA), considerado un importante regulador del estrés (17).

- **Anna Leszczyńska-Rodziewicz** (2013) analizó la posible asociación entre polimorfismos de genes del eje HPA y las dimensiones del TB, encontrando una asociación significativa entre el polimorfismo **rs4076452** y la dimensión psicótica. Además, reportó una asociación con el polimorfismo **rs242937**, ambos pertenecientes al gen *CRHR2* (20).
- **Orna Levran** (2014) examinó polimorfismos en genes del eje HPA en pacientes con antecedentes de adicción severa a la heroína, adicción a la cocaína y en controles sanos. Se encontró que los polimorfismos **AVP rs2282018**, **CRHBP rs1875999**, **GALR1 rs2717162** y **NR3C2 rs1040288** se asociaron con ambas adicciones (21).
- Se ha informado que el trauma infantil y los polimorfismos en genes del eje HPA relacionados con el manejo del estrés son factores de riesgo para el comportamiento suicida. **A.G. Segura** (2019) evaluó diversos polimorfismos del gen *CRHBP* en pacientes bipolares, encontrando que los portadores del polimorfismo **rs7728378** presentaban una mayor asociación con el comportamiento suicida (22).

Además, la prescripción de fármacos antidepresivos es una de las estrategias más utilizadas para prevenir el suicidio y las conductas suicidas. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan ideación suicida al inicio del tratamiento antidepresivo, un fenómeno conocido como "**ideación suicida emergente del tratamiento**" (TESI) (23).

- **B. Nobile** (2020) analizó polimorfismos en genes del eje HPA en 3,566 pacientes franceses adultos con depresión a quienes se les inició tratamiento antidepresivo. Se encontró una asociación del genotipo A/G del SNP rs2963155 en el gen *NR3C1* con la aparición de TESI (23).

3 JUSTIFICACIÓN

El Síndrome Depresivo Mayor (SDM) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y representa una carga significativa para la salud pública. Uno de sus desenlaces más trágicos es el suicidio, un problema persistente que requiere atención urgente. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento del SDM, aún existe la necesidad de identificar biomarcadores precisos que faciliten el diagnóstico temprano, mejoren el pronóstico y permitan el diseño de terapias más personalizadas y efectivas.

Los estudios previos han proporcionado información valiosa sobre posibles biomarcadores genéticos asociados con la depresión y el suicidio; sin embargo, muchos de estos hallazgos presentan una capacidad predictiva limitada y no han sido ampliamente validados en diferentes poblaciones. Este proyecto busca contribuir al conocimiento existente mediante la identificación y evaluación de variantes génicas del eje HPA como potenciales biomarcadores asociados al SDM y al riesgo suicida en la población mexicana. La integración de herramientas bioinformáticas y de aprendizaje automático podría mejorar la precisión y eficiencia en la detección de estos biomarcadores, facilitando intervenciones más oportunas y adecuadas para los pacientes afectados.

4 HIPÓTESIS

Las variantes génicas del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal (HPA) están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar SDM y tendencias suicidas.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Identificar y evaluar variantes génicas del eje HPA que puedan servir como potenciales biomarcadores asociados al SDM y al riesgo suicida.

5.2 Objetivos específicos

- 1- Seleccionar genes del eje HPA y sus variantes con posible asociación a SDM y suicidio mediante una búsqueda sistemática y análisis bioinformático.
- 2- Genotipificar las variantes seleccionadas utilizando qPCR y sondas TaqMan en muestras de pacientes con SDM, individuos que han consumado el suicidio y controles sanos, determinando su asociación con los fenotipos estudiados.
- 3- Integrar los datos genotípicos obtenidos con la información clínica y epidemiológica mediante el uso de un modelo piloto de aprendizaje automático basado en *machine learning*, para evaluar su potencial predictivo y de clasificación en el contexto del SDM y el riesgo suicida.

6 DISEÑO EXPERIMENTAL

6.1 Estrategia general

El presente proyecto de investigación tuvo lugar en el laboratorio de Genómica y Bioinformática del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL. Este estudio formó parte del proyecto titulado “Identificación de biomarcadores genómicos asociados al suicidio” que contó con la aprobación de los fondos otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) en su convocatoria de Atención Problemas Nacionales 2017, con número de registro 5012, y con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina de la UANL, con la clave BI18-00002. El responsable técnico de este proyecto es el Dr. en C. Antonio Alí Pérez Maya.

Primero, se realizó una búsqueda de genes expresados principalmente en el eje HPA y sus variantes con posible asociación a enfermedades psiquiátricas y riesgo de suicidio. Para ello, se utilizaron motores de búsqueda y bases de datos como PubMed y Google Scholar. Los posibles efectos de los polimorfismos fueron evaluados utilizando herramientas bioinformáticas, que permitieron obtener información sobre la interacción entre estos y la función de los genes seleccionados.

Para este estudio, se contó con una colección de muestras de ADN genómico provenientes de personas que fallecieron por suicidio. Estas muestras fueron proporcionadas por el Servicio de Medicina Forense del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y pertenecen a su archivo histórico, por lo que no se requirió la firma de un consentimiento informado.

Además, se invitó a participar a pacientes diagnosticados con SDM e ideación suicida. Se reclutó un grupo de controles físicamente sanos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas ni ideación suicida. Todos los participantes fueron incluidos tras leer y firmar el consentimiento informado, además de completar una hoja de recolección de datos. Para la estratificación de los participantes, se aplicaron tres escalas psiquiátricas: la escala de Columbia para evaluar la gravedad de la ideación suicida (C-SSRS), el IDB y la escala de

Información Funcional Convergente para el Suicidio (CFI-S). A cada participante se le realizó una punción venosa para obtener una muestra de sangre periférica y extraer el ADN genómico.

Con las muestras de ADN obtenidas, se determinó el genotipo de cada SNP seleccionado a partir de la búsqueda bibliográfica. Se utilizó la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) y sondas TaqMan. Los resultados obtenidos se analizaron con el software estadístico SNPSTATS mediante tablas de contingencia y criterios utilizados en genética de poblaciones. Finalmente, se utilizó un modelo piloto de un algoritmo basado en *Machine Learning*, desarrollado en el laboratorio de Genómica y Bioinformática, para la integración y análisis de los datos genotípicos obtenidos con la información clínica y epidemiológica, lo que permitió obtener patrones asociados a los trastornos psiquiátricos evaluados y al riesgo de suicidio.

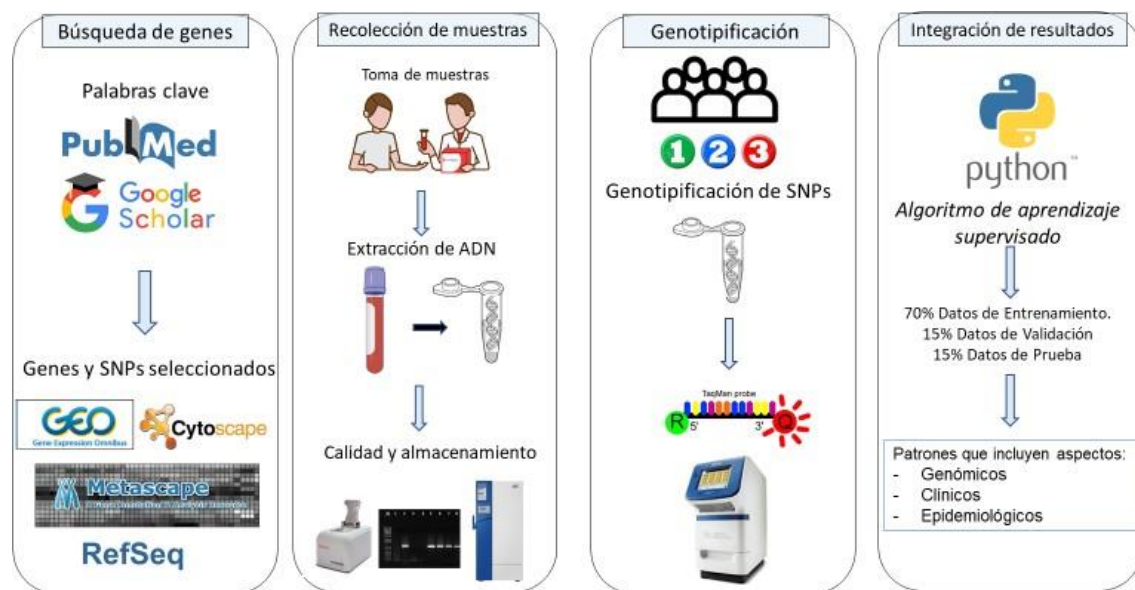


Figura 1. Estrategia experimental general. Comprende las etapas de búsqueda de genes, recolección de muestras, extracción y purificación de ADN, genotipificación de polimorfismos, análisis de asociación e integración de los datos obtenidos utilizando un modelo piloto de un algoritmo basado en *Machine Learning*.

6.2 Diseño del experimento

Se realizó un estudio de casos y controles, transversal y observacional.

6.3 Muestra de estudio

Se emplearon muestras de ADN genómico extraído de leucocitos en sangre periférica, dividiendo las muestras de los participantes en tres grupos:

Grupo 1: Víctimas de muerte por suicidio. Muestras provenientes del archivo histórico del departamento de Medicina Forense del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Grupo 2: Pacientes diagnosticados con Depresión Mayor e ideación suicida, reclutados por un profesional en psiquiatría, el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera.

Grupo 3: Controles físicamente sanos y sin diagnóstico e historial de algún trastorno psiquiátrico ni ideación suicida.

6.3.1 Criterios de inclusión y exclusión de víctimas de muerte por suicidio

Tabla 1.0 Criterios de inclusión y exclusión de víctimas de muerte por suicidio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Haber fallecido por suicidio.• Contar con muestra de sangre en el archivo histórico de Departamento de Medicina Forense.• Contar mínimamente con los datos: género, edad y método de suicidio.	<ul style="list-style-type: none">• Haber fallecido por otra causa que no sea suicidio.

6.3.2 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes con SDM

Tabla 2.0 Criterios de inclusión y exclusión de pacientes con Depresión Mayor

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Mayor de 18 años.• Aparentemente saludable.• Diagnóstico de Depresión Mayor por un psiquiatra• Ideación o comportamiento suicida dictaminados por un psiquiatra• Sin tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none">• No es aparentemente saludable.• Refiere infección por VIH, infecciones bacterianas o virales no controladas.• Incapacidad de dar su consentimiento.

6.3.3 Criterios de inclusión y exclusión de controles sanos

Tabla 3.0 Criterios de inclusión y exclusión de controles sanos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Mayor de 18 años.• Aparentemente saludable.• Sin historial de enfermedad psiquiátrica• No presentar ideación suicida.	<ul style="list-style-type: none">• No ser aparentemente saludable.• Presenta ideación suicida.• Incapacidad de dar su consentimiento.

6.3.4 Criterios de eliminación

- Muestras de ADN con mala calidad y/o concentración insuficiente para realizar los análisis.
- Muestras de pacientes y controles que decidieron retirarse del estudio.

7 MATERIALES

7.1 Material biológico

- Muestras de sangre venosa periférica de personas que fallecieron por suicidio, las cuales forman parte de una colección histórica del Servicio de Medicina Forense del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Muestras de sangre venosa periférica de pacientes diagnosticados con SDM e ideación suicida, recolectadas por el Dr. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera.
- Muestras de sangre venosa periférica de sujetos controles, las cuales fueron recolectadas en la Unidad de Terapias Experimentales del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS), UANL.

7.2 Material de laboratorio

Lista detallada de materiales de laboratorio específicos necesarios para la investigación:

- Aguja 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 μ l.
- Puntas estériles desechables de 1---10 μ l.
- Puntas estériles desechables de 20---200 μ l.
- Puntas estériles desechables de 2---20 μ l.
- 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.

7.3 Equipos de laboratorio

Lista detallada de equipos de laboratorio específicos necesarios para la investigación:

- 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.
- Microcentrífuga 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

7.4 Reactivos y kits comerciales

Lista detallada de reactivos y kits comerciales específicos necesarios para la investigación:

- 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).
- 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).

8 MÉTODOS

8.1 Selección de genes del eje HPA y sus variantes con posible asociación a SDM y suicidio.

8.1.1 Búsqueda sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando los motores de búsqueda PubMed y Google Scholar. Se emplearon las siguientes palabras clave y sus combinaciones, empleando el operador lógico AND:

- “HPA axis”
- “suicide risk”
- “psychiatric disorder”
- “genomic biomarker”

Criterios de selección de las publicaciones:

- Presencia de términos como "HPA axis" y "Stress-related genes" en el título.
- Resumen claro y conciso.
- Evaluación de genes como biomarcadores directos en los siguientes trastornos:
 - TB
 - TDM
 - Estrés postraumático

Criterios de selección de genes:

- Evaluado como biomarcador de trastornos psiquiátricos y/o riesgo de suicidio.

Criterios de selección de variantes (SNPs):

- Asociación estadísticamente significativa o tendencia de asociación a fenotipos relacionados, como TB, TDM, y Estrés Postraumático.

8.1.2 Análisis bioinformático

Se realizó un análisis de genes diferencialmente expresados (GDEs) en 13 conjuntos de datos obtenidos del repositorio público Gene Expression Omnibus (GEO), utilizando la herramienta GEO2R. Las principales características de los datos analizados fueron:

- **Fenotipos:** TDM, TB, SCZ, Alcoholismo, Suicidio.

- **Tejidos:** Cerebro, Sangre.
- **Organismo:** *Homo sapiens*.
- **Tecnología:** Microarreglos.
- **Análisis por:** Fenotipo, Sexo, Medicación, Respuesta a tratamiento.

Criterios de priorización de genes:

- Diferencialmente expresados en los fenotipos y bajo las condiciones previamente evaluadas.

Se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento funcional utilizando las siguientes herramientas:

- **Ontología génica:** Metascape.
- **Interacción proteína-proteína:** STRING.
- **Topología:** Cytoscape.

Criterios de priorización de variantes (SNPs):

- Posición en el gen.
- Alelos y su frecuencia.
- Valores predictivos de alteración en la funcionalidad (SIFT).
- Asociación previa con algún fenotipo relacionado con afectaciones en el eje HPA.
- Sin reporte de asociación directa con depresión en la base de datos DisGeNET.

8.2 Selección de los participantes

Se seleccionaron a los pacientes psiquiátricos, controles sanos y víctimas de muerte por suicidio, cumpliendo todos los criterios previamente establecidos.

8.2.1 Entrevista clínica

La entrevista clínica fue realizada por el Dr. en Med. José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera, experto en psiquiatría y adscrito al Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la UANL.

8.2.2 Aplicación de escalas de evaluación

Para optimizar la estratificación de los pacientes psiquiátricos y asegurar la correcta selección de los controles sanos, se aplicaron tres escalas de evaluación:

- C-SSRS
- IDB
- ECFI-S

Estas escalas fueron aplicadas por miembros del laboratorio de Genómica y Bioinformática del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina (UANL). Los evaluadores completaron exitosamente el entrenamiento 'RFMHA004a', ofrecido por la *Research Foundation for Mental Hygiene*, que los capacita para esta práctica.

Durante la aplicación de las escalas, se colocó a un miembro del equipo y al paciente en una habitación con condiciones adecuadas para asegurar que los sujetos control pudieran responder apropiadamente a los cuestionarios incluidos en estas escalas. Para los pacientes, las escalas fueron administradas por un profesional en psiquiatría.

8.3 Obtención de las muestras

Las muestras de ADN de sujetos que consumaron el suicidio se obtuvieron del archivo histórico del Servicio de Medicina Forense.

Para las muestras de los participantes, tanto pacientes como controles, se les tomó una muestra de sangre venosa periférica de 8 mL por venopunción. La sangre se recolectó en dos tubos con EDTA-K2, se separó el plasma mediante centrifugación y se conservó el paquete globular. Cada muestra se manipuló y analizó siguiendo los controles de calidad internos del laboratorio del laboratorio de Genómica y Bioinformática.

8.3.1 Obtención de ADN genómico

Para la extracción de muestras de ADN de sangre venosa, se utilizó el método de fenol-cloroformo y el QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN), siguiendo las instrucciones del fabricante.

8.3.2 Extracción de ADN mediante la Técnica de Fenol-Cloroformo

- **Lisis celular y desnaturalización proteica:** Se colocaron 500 μL de sangre total, o de la capa de leucocitos generada por centrifugación, en un microtubo de 2 mL. Se añadieron 200 μL de buffer de lisis TSNT (Tritón X-100 2%, SDS 1%, NaCl 100 mM, Tris HCl pH 8 10mM, EDTA pH8 1mM) y se mezcló en vórtex a alta velocidad durante 3 minutos. Luego, se añadieron 500 μL de fenol saturado y se mezcló en vórtex durante 3 minutos.
- **Separación de las fases acuosa-orgánica:** Se añadieron 100 μL de Sevag y se mezcló durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron 200 μL de TE 1X (EDTA 100mM y Tris HCl 1M) y se mezcló en vórtex durante 1 minuto. Finalmente, el tubo con la muestra se centrifugó a 10,000 rpm durante 8 minutos y se recuperó la fase acuosa en un microtubo estéril de 1.5 mL para poder reextraer el material genético agregando Sevag, TE y centrifugando de la misma forma.
- **Resuspensión del ADN:** Una vez recuperada la fase acuosa, se añadieron 2.5 volúmenes de etanol al 100% y se mezcló suavemente por inversión. La mezcla se dejó reposar a -70°C durante una hora o a -20°C durante toda la noche. Después, se centrifugó a 14,000 rpm durante 15 minutos, se decantó el sobrenadante y se lavó la pastilla añadiendo 500 μL de etanol al 70% para desprender la pastilla y volver a centrifugar de la misma forma. Finalmente, se decantó el sobrenadante y la pastilla de ADN se dejó secar a temperatura ambiente por aproximadamente una hora o hasta que el etanol se evaporara completamente. La pastilla de ADN se resuspendió en 50 μL de agua destilada libre de nucleasas.

8.3.3 Extracción de ADN mediante Columnas de Centrifugación (Kit Comercial QIAGEN)

Para las muestras que no mostraron buenos resultados en cuanto a calidad y concentración, se realizó la extracción del material genético mediante un kit comercial para garantizar al menos un par de alícuotas para los posteriores análisis.

En un microtubo de 2 mL se añadieron 10 μL de proteinasa K, 250 μL de la muestra de sangre y 250 μL de Buffer AL. Se mezcló durante 15 segundos en vórtex a velocidad alta y se incubó a 56°C durante 30 minutos.

Finalizada la incubación, se dio un spin al tubo para recuperar las gotas de la tapa. Luego, se añadieron 250 μ L de etanol al 100% y se mezcló en vortex por 15 segundos. Posteriormente, se transfirió la mezcla a la columna proporcionada en el kit comercial. Una vez cerrada la columna, esta se centrifugó a 8,000 rpm por 1 min.

El filtrado se descartó y la columna se colocó en un tubo nuevo de recolección. Se añadieron 500 μ L de Buffer AW1 y se centrifugó nuevamente de la misma forma. Se descartó el filtrado y se repitió el procedimiento con el Buffer AW2, pero centrifugando a 14,000 rpm durante 4 minutos.

Finalmente, se descartó el filtrado y se transfirió la columna a un tubo nuevo, donde se recuperó el ADN. Para ello, se añadieron 50 μ L de agua destilada libre de nucleasas, se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente y se centrifugó a 8,000 rpm durante 1 minuto, obteniendo así el material genético en el tubo de recolección.

8.3.4 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 μ L de muestra.

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

- 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 1% teñido con SYBR Safe (Invitrogen) y analizado en un fotodocumentador ChemiDoc XRS+ (BIO RAD).

La funcionalidad del ADN se valoró mediante una PCR punto final del exón 2 del gen β -globina (obteniendo un producto de amplificación de 149 pb) bajo las condiciones de reacción y temperaturas descritas en las tablas 4.0 y 5.0.

Tabla 4.0 Condiciones de reacción para la amplificación de β -globina.

Reactivo	Concentración	Volumen (μ L)
GoTaq	10X	6
FWD	50 μ M	0.25
REV	50 μ M	0.25
Agua libre de nucleasas	–	3.5
ADN	50ng/ μ L	2

Tabla 5.0 Programa de temperaturas para la amplificación de β -globina.

Etapa		Temperatura ($^{\circ}$ C)	Tiempo
Desnaturalización Inicial		94	5 min
30 ciclos	Desnaturalización	94	0.30 seg
	Alineamiento	57	0.30 seg
	Extensión	72	2 min
Terminación		4	–

Al cumplir con estos parámetros de calidad, se prepararon diluciones de trabajo a una concentración final de 50 ng/ μ L de ADN.

8.4 Genotipificación por PCR en tiempo real y sondas TaqMan

Se llevó a cabo la genotipificación de los SNPs seleccionados previamente en los pacientes psiquiátricos con SDM con y sin ideación suicida, así como en los sujetos controles sin ideación suicida y en el grupo de suicidio consumado.

Para ello, se utilizaron sondas TaqMan Genotyping assay específicas y prediseñadas (disponibles comercialmente a través de Thermo Fisher Scientific) para los SNP seleccionados. La genotipificación se realizó utilizando el sistema de PCR en tiempo real StepOnePlus, siguiendo el protocolo de genotipificación proporcionado por el fabricante (Applied Biosystems). Las condiciones de la reacción se muestran en la tabla 6.0.

Tabla 6.0 Condiciones de genotipificación por qPCR.

Reactivo	Concentración	Volumen (μL)
Taqman® Universal PCR Master Mix	1X	2.5
Sonda Taqman® Genotyping Assays	1X	0.25
ADN	50 ng/ μL	2
Agua libre de nucleasas	–	0.25

8.5 Análisis e integración de los datos obtenidos

Para analizar la relación entre el genotipo obtenido para cada polimorfismo evaluado y el fenotipo presentado por los participantes, se empleó el software estadístico SNPSTATS. La muestra de estudio se dividió en tres grupos: controles sanos sin historial de enfermedades psiquiátricas ni ideación suicida, pacientes con TDM con ideación suicida y personas que consumaron el suicidio. Se utilizaron pruebas de normalidad, tablas de contingencia y criterios de genética de poblaciones para realizar un análisis adecuado.

Finalmente, la integración de los datos obtenidos se llevó a cabo utilizando un modelo piloto de un algoritmo basado en *machine learning*, desarrollado y entrenado en el laboratorio de Genómica y Bioinformática.

8.6 Etapas del desarrollo del algoritmo:

8.6.1 Diseño y entrenamiento

Diseño

El código de programación del algoritmo se escribió utilizando la plataforma Google Colab, en el lenguaje de programación Python. Se importaron principalmente las siguientes librerías con funciones específicas:

- **pandas (pd):** Manipulación y análisis de datos. Proporciona estructuras de datos de alto rendimiento y fáciles de usar.
- **numpy (np):** Computaciones numéricas. Proporciona operaciones de matrices y arreglos, junto con un conjunto rico de funciones matemáticas.
- **matplotlib.pyplot (plt):** Visualización de datos. Proporciona funcionalidades para crear varios tipos de gráficos y diagramas para explorar y entender datos visualmente.
- **sklearn.ensemble.RandomForestRegressor:** Construir modelos de regresión de bosque aleatorio. Los bosques aleatorios son algoritmos de aprendizaje automático poderosos y versátiles que combinan múltiples árboles de decisión para hacer predicciones. Esta clase específica de scikit-learn permite crear y entrenar modelos de regresión de bosque aleatorio para variables objetivo continuas.
- **sklearn.model_selection.train_test_split:** División de datos en conjuntos de entrenamiento y prueba. Esto es crucial para evaluar el rendimiento de los modelos de aprendizaje automático, ya que es necesario entrenar el modelo en un conjunto de datos (conjunto de entrenamiento) y luego evaluar su capacidad de generalización en datos no vistos (conjunto de prueba).
- **sklearn.metrics:** Proporciona varias métricas para evaluar el rendimiento de modelos de aprendizaje automático.

Entrenamiento:

El entrenamiento del modelo se realizó utilizando la base de datos del Laboratorio de Genómica y Bioinformática, que incluye datos de pacientes con SDM, TB, TDM y controles sanos.

Inicialmente, se seleccionaron las principales características genómicas, clínicas y epidemiológicas de una base de datos con más de 100 variables, conservando las 65 con menor porcentaje de datos perdidos.

Como parte del preprocesamiento de la base de datos, se definieron las condiciones específicas para cada variable, otorgando valores numéricos, estableciendo rangos y rellenando los valores faltantes con las medidas de tendencia central correspondientes para cada característica.

Finalmente, se normalizaron los valores de las características y se dividió la base en un conjunto de datos de prueba y un conjunto de datos de entrenamiento. Estos conjuntos de datos se sometieron a tres modelos de *machine learning*, Bosque Aleatorio, Vecino más Cercano y Redes Neuronales.

8.6.2 Evaluación del modelo para identificar características genómicas, clínicas, y epidemiológicas empleando Bosque Aleatorio

La evaluación del modelo se realizó utilizando métricas de rendimiento para determinar qué tan bien el modelo se generaliza a datos nuevos no vistos:

- **Error absoluto medio (MAE):** Mide la diferencia promedio entre los valores predichos y los valores reales.
- **R-cuadrado (R^2):** Mide la proporción de la varianza en la variable objetivo explicada por el modelo.
- **Error porcentual absoluto medio (MAPE):** Mide el error porcentual promedio, útil cuando se trabaja con valores porcentuales.
- **Error logarítmico cuadrático medio (RMSLE):** Mide la diferencia cuadrática media logarítmica entre los valores predichos y los valores reales, útil cuando se trabaja con datos sesgados o con valores atípicos grandes.

8.6.3 Evaluación de la capacidad predictiva e identificación de características genómicas y clínicas influyentes

Se realizó una evaluación de 10 veces para el modelo de Bosque Aleatorio, indicando al algoritmo que seleccionara 10 sujetos al azar de la base de datos ocultando sus etiquetas, es decir, sin conocimiento de si estos pertenecían al grupo de pacientes con diagnóstico psiquiátrico o al grupo de controles sanos.

Posteriormente, se programó el algoritmo para emitir las 10 predicciones basadas en las características más importantes y comparar los resultados emitidos con las etiquetas correspondientes a cada individuo sometido a la predicción.

Finalmente, se solicitó al algoritmo revelar las características más relevantes para realizar cada una de las predicciones, así como los valores de las métricas de rendimiento que evalúan el funcionamiento del algoritmo y el grado de relación entre las variables de entrada o independientes (características genómicas, clínicas, y epidemiológicas) y la variable dependiente o de salida (diagnóstico psiquiátrico o control sano).

9 RESULTADOS

9.1 Selección de genes del eje HPA y sus variantes con posible asociación a SDM y suicidio.

Se realizó una búsqueda sistemática para identificar los genes y sus polimorfismos que serían evaluados en este proyecto. Para ello, se emplearon motores como PubMed, Google Scholar, y la base de datos RefSeq del NIH, con el fin de recopilar información relevante sobre cada SNP identificado.

Tabla 7.0 Genes identificados y número de variantes con posible asociación

GEN	Número de variantes identificadas
NR3C1	2
NR3C2	3
AVP	2
NTRK1	2
NTRK2	4
TPH2	3
FKBP5	5
SKA2	5
GALR1	2
OPRM1	2
AVPR1B	3
NOS1	2
DGKH	3
SGK1	2
SGK2	3
SGK3	2
TAT5A	3
UCN	3
POMC	2
CRH	3
CRHR1	3
CRHR2	2
CRHBP	3

En la tabla 7.0 se muestran los genes del eje HPA que han sido asociados en estudios previos con el desarrollo de fenotipos patológicos relacionados con la respuesta al estrés, así como el número de variantes (SNPs) identificados mediante la búsqueda sistemática.

9.1.1 Análisis bioinformático de perfiles de expresión de pacientes psiquiátricos vs controles:

A continuación, se presentan los identificadores (ID), los títulos de los estudios realizados y las referencias de donde fueron tomados los conjuntos de datos que se emplearon para el análisis bioinformático de los perfiles de expresión de pacientes psiquiátricos.

Tabla 8.0 Conjuntos de datos identificados a través de la plataforma Gene Expression Omnibus

ID	Referencia
GSE5388	Adult postmortem brain tissue (dorsolateral prefrontal cortex) from subjects with bipolar disorder and healthy controls(24)
GSE44456	Stress-response pathways are altered in the hippocampus of chronic alcoholics(25)
GSE5389	Adult postmortem brain tissue (orbitofrontal cortex) from subjects with bipolar disorder and healthy controls(24)
GSE17612	Comparison of post-mortem tissue from brain BA10 region between schizophrenic and control patients(26)
GSE46449	Expression data from Patients with Bipolar (BP) Disorder and Matched Control Subjects(27)
GSE21935	Comparison of post-mortem tissue from Brodman Brain BA22 region between schizophrenic and control patients(28)
GSE101521	Whole-transcriptome brain expression and exon-usage profiling in major depression and suicide(29)
GSE44593	Molecular Evidence for a Dimensional Basis of Depression
GSE12654	Gene expression from human prefrontal cortex (BA10)(30)
GSE54563	Expression data from human brain anterior cingulate cortex - including control samples and samples with major depression disorders(31)
GSE92538-GPL10526	Inference of cell-type composition from human brain transcriptomic datasets illuminates the effects of age, manner of death, dissection, and psychiatric diagnosis(32)
GSE18312	Gene Expression in Blood in Schizophrenia and Bipolar Disorder(33)
GSE39653	Differential Gene Expression in Patients with Mood Disorders(34)

Luego del análisis bioinformático, se identificaron 9 genes diferencialmente expresados de manera consistente en 6 de los 13 conjuntos de datos analizados, lo cual se representa en el siguiente diagrama de Venn.

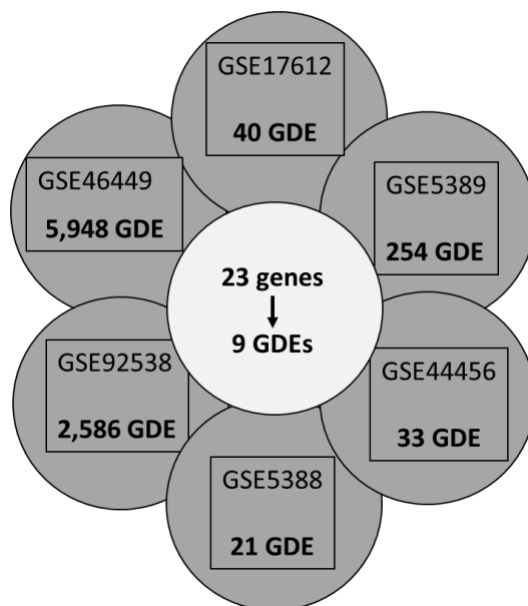


Figura 2.0 Diagrama de Venn. Genes del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal diferencialmente expresados en 6 de los 13 conjuntos de datos analizados

Como se observa en la figura 2.0, de los 23 genes identificados en la búsqueda sistemática, 9 de ellos se encontraron diferencialmente expresados de manera consistente en 6 de los 13 conjuntos de datos analizados. Los símbolos y nombres de estos genes se muestran en la tabla 9.0 a continuación:

Tabla 9.0 Genes del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal diferencialmente expresados en pacientes psiquiátricos y controles

Símbolo	Nombre
<i>NR3C2</i>	Receptor de mineralocorticoides.
<i>AVP</i>	Arginina Vasopresina
<i>NTRK2</i>	Receptor de factores de crecimiento BDNF/NT-3.
<i>FKBP5</i>	Proteína con actividades de co-chaperona
<i>SKA2</i>	Proteína 2 asociada al huso y cinetocoro
<i>GALR1</i>	Receptor de la hormona galanina.
<i>OPRM1</i>	Receptor de opioides endógenos; naturales y sintéticos.
<i>CRHR1</i>	Receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)
<i>CRHBP</i>	Proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina (CRH)

9.1.2 Análisis de enriquecimiento funcional

Después del análisis de enriquecimiento funcional de los 9 genes diferencialmente expresados, se identificaron términos estadísticamente enriquecidos utilizando la plataforma Metascape. Estos términos incluyeron ontologías génicas (GO/KEGG), rutas canónicas, y conjuntos de genes distintivos, entre otros.

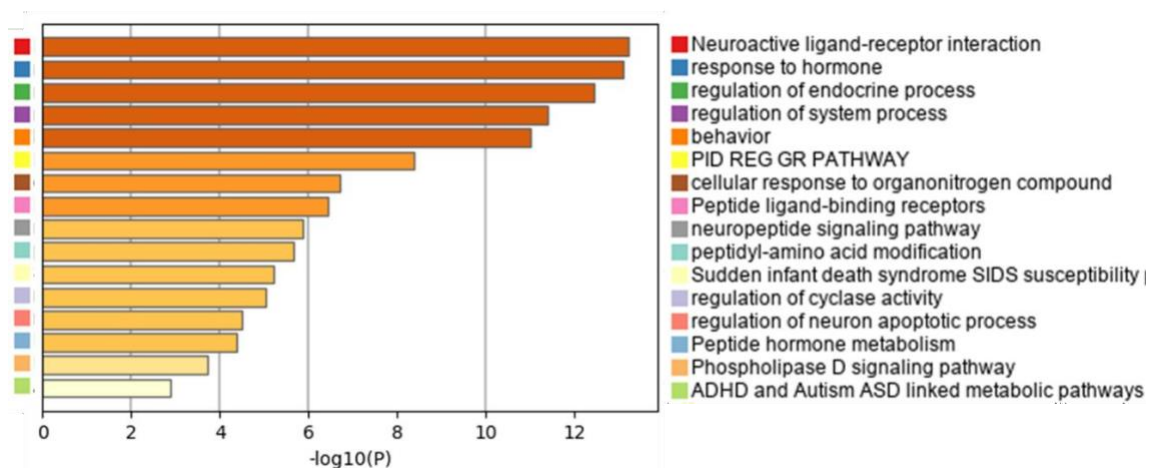


Figura 3.0 Términos estadísticamente enriquecidos en la plataforma Metascape. (Términos GO/KEGG, rutas canónicas, conjuntos de genes distintivos, con una puntuación de similitud > 0,3)

Como se observa en la figura 3.0, los términos más enriquecidos fueron "Interacción ligando-receptor neuroactivo", "Respuesta a hormonas", y "Regulación de procesos endocrinos". Además, se destacaron términos como "Comportamiento", "Vías de señalización de neuropéptidos", y "Regulación de procesos apoptóticos neuronales".

También se identificaron los principales fenotipos relacionados con este grupo de 9 genes diferencialmente expresados, los cuales se muestran en la figura 4.0:

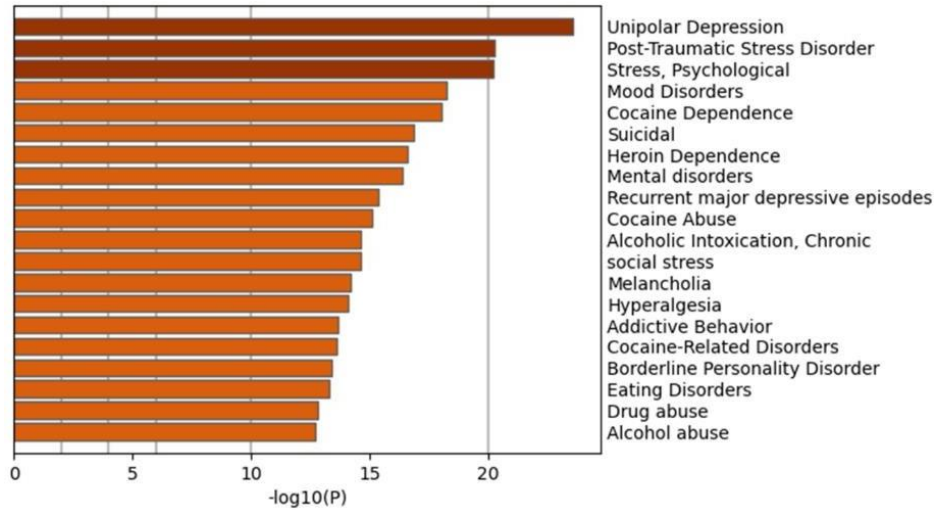


Figura 4.0 Grafico de barras de los principales fenotipos relacionados con el grupo de 9 genes diferencialmente expresados. Análisis de enriquecimiento obtenido de la plataforma Metascape

Como se observa en la figura 4.0, los principales fenotipos relacionados incluyen "Depresión unipolar", "Trastorno de estrés postraumático", y "Estrés psicológico". También se destacan términos como "Trastornos del estado de ánimo", "Comportamiento suicida", y "Episodios recurrentes de depresión mayor".

Se realizó un análisis de interacción proteína-proteína (IPP) entre los productos de los genes diferencialmente expresados, obteniendo el siguiente interactoma utilizando la plataforma STRING:

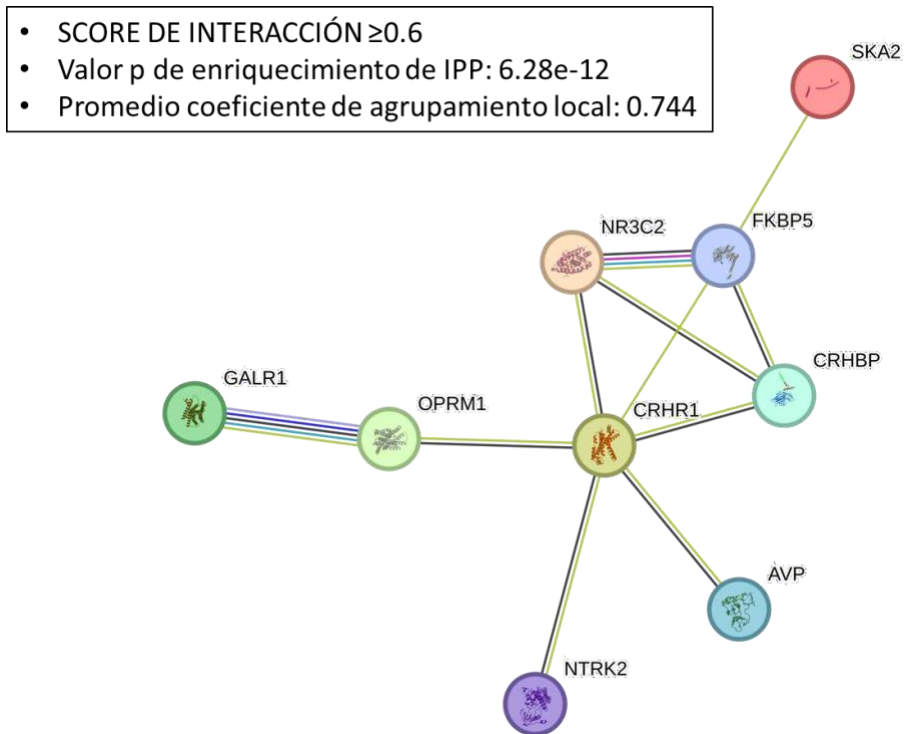


Figura 5.0 Diagrama de interacción Proteína-Proteína entre los productos de los 9 genes identificados. Todas las interacciones tuvieron una puntuación mayor o igual a 0.6, un valor de p de enriquecimiento de IPP de $6.28e-12$ y un promedio de coeficiente de agrupamiento local de 0.744.

Como se observa en la figura 5.0, todas las proteínas muestran interacción con al menos una de las otras 8 proteínas. Las interacciones más fuertes, es decir, las que cuentan con más evidencia científica, incluyen NR3C2-FKBP5 y GALR1-OPRM1.

Con el fin de entender mejor el nivel de participación de estos 9 genes en el desarrollo de trastornos del estado de ánimo como el TB y el TDM, se realizó un análisis topológico utilizando Cytoscape, obteniendo el siguiente diagrama de interacción:

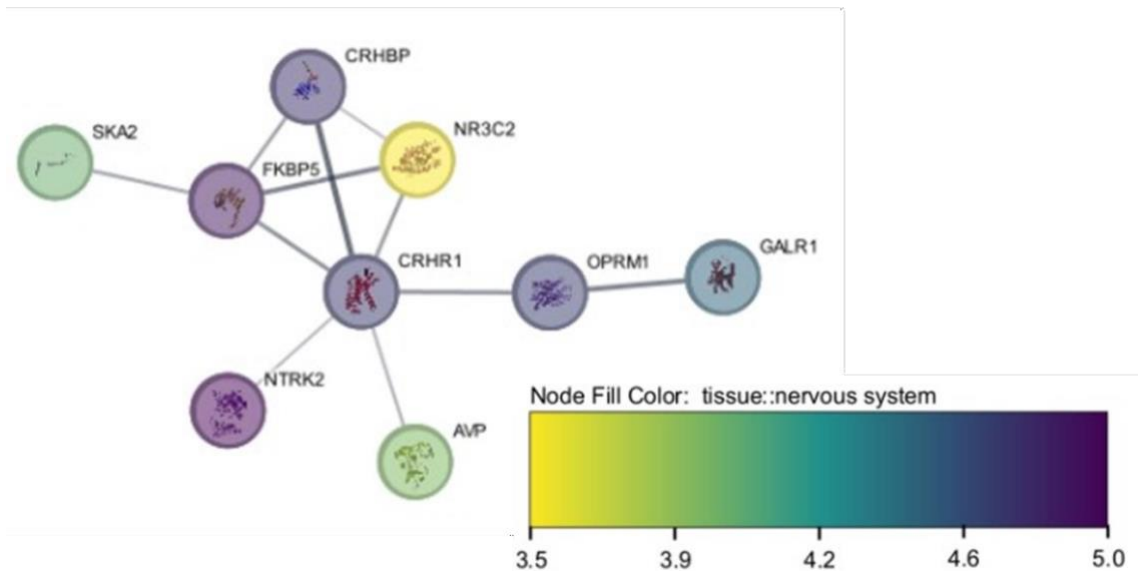


Figura 6.0 Diagrama de interacción de los genes con mayor actividad en SNC. En color verde y amarillo se observan los genes con poca participación y en color lila los que tienen una mayor participación en funciones específicas del Sistema Nervioso Central.

Como se observa en la figura 6.0, la interacción entre los genes *CRHBP*, *FKBP5*, *CRHR1*, *NTRK2*, *OPRM1* Y *GALR1* es particularmente relevante para regular funciones específicas del Sistema Nervioso Central.

9.1.3 Selección de la variante con mayor probabilidad de asociación para cada gen seleccionado

Se realizó un análisis bioinformático de las variantes identificadas para cada gen, seleccionando aquellas con la mayor probabilidad de asociación con los fenotipos evaluados. Esta selección se basó en diversas características: el tipo de SNP, la frecuencia del alelo menor (MAF) en la población de estudio, la posición de la variante dentro del gen, el locus, y los valores predictivos de alteración en la funcionalidad obtenidos mediante herramientas como SIFT. A continuación, se presentan los resultados de la variante seleccionada para cada gen y sus características más relevantes.

Tabla.10.0 Características más importantes de los SNPs seleccionados para genotipificación en la población de estudio

GEN	SNP	Tipo de SNP	ANCESTRAL	MAF	Posición en el gen	Locus (GRCh38)	SIFT
CRHR1	rs242937	Sustitución de transición	A	G=0.65	Intrón	Chr.17: 45821002	Tolerada:
CRHBP	rs1875999	Sustitución de transición	T	C=0.329	3 UTR	Chr.5: 76969157	Tolerada:
AVP	rs2282018	Sustitución de transición	C	T=0.720	Intrón	Chr.20: 3084303	Tolerada:
NR3C2	rs1040288	Sustitución de transversión	G	C=0.510	Intrón,	Chr.4: 148126966	Tolerada:
NTRK2	rs1659400	Sustitución de transición,	A	G=0.677	Intrón	Chr.9: 84711079	Tolerada:
FKBP5	rs6902321	Sustitución de transición,	C	T=0.650	Intrón	Chr.6: 35702830	Tolerada:
SKA2	rs7208505	Sustitución de transición	G	A=0.421	3 UTR	Chr.17: 59110368	Tolerada:
OPRM1	rs1799971	Sustitución de transición	A	G=0.200	Intrón	chr6:15403 9662	Deletérea
GALR1	rs2717162	Sustitución de transición	T	C=0.314	Intrón	Chr.18: 77256371	Tolerada

A continuación, se describe la función de los productos génicos, así como las secuencias flanqueantes de cada SNP.

CRHR1

Receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina; receptor acoplado a proteína G para CRH (hormona liberadora de corticotropina) y UCN (urocortina). La unión del ligando provoca un cambio de conformación que desencadena la señalización a través de proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) y efectores posteriores, como la adenilato

ciclasa. Promueve la activación de la adenilato ciclasa, lo que conduce a un aumento de los niveles de AMPc intracelular. Además, inhibe la actividad del canal de calcio CACNA1H.

CRHBP

Proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina; se une a la CRH y la inactiva. Puede prevenir la estimulación pituitaria-suprarrenal inadecuada durante el embarazo. Pertenece a la familia de proteínas de unión a CRH.

AVP

Arginina vasopresina, hormona peptídica que regula la reabsorción de agua en los riñones para mantener la osmolalidad del plasma dentro de límites normales, y actúa como vasoconstrictor, elevando la presión sanguínea al contraer los vasos periféricos. Contribuye al equilibrio de agua y electrolitos, especialmente en condiciones de deshidratación, y responde al estrés aumentando sus niveles para regular las respuestas fisiológicas y neuroendocrinas. Además, se sugiere su participación en la regulación de la memoria y el comportamiento social en ciertos contextos, aunque estos efectos requieren mayor investigación para ser completamente comprendidos en humanos.

NR3C2

Receptor de mineralocorticoides; receptor tanto de mineralocorticoides (MC) como la aldosterona como de glucocorticoides (GC) como la corticosterona o el cortisol. Se une a elementos de respuesta mineralocorticoides (MRE) y transactiva genes diana. El efecto de los MC es aumentar el transporte de iones y agua y, por tanto, aumentar el volumen de líquido extracelular, la presión arterial y reducir los niveles de potasio. Pertenece a la familia de receptores de hormonas nucleares, subfamilia NR3.

NTRK2

Receptor de factores de crecimiento BDNF/NT-3 y 4; receptor tirosina quinasa involucrado en el desarrollo y la maduración de los sistemas nerviosos central y periférico a través de la regulación de la supervivencia, proliferación, migración, diferenciación y formación de sinapsis y plasticidad de las neuronas.

FKBP5

Peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP5; proteína inmunofilina con actividades PPIasa y co-chaperona. Componente de heterocomplejos de receptores de esteroides no ligados mediante interacción con la proteína de choque térmico 90 (HSP90). Desempeña un papel en el tráfico intracelular de formas heterooligoméricas de receptores de hormonas esteroides que mantienen el complejo hacia el citoplasma cuando no están ligados. Actúa como regulador de la actividad de Akt/AKT1 al promover la interacción entre Akt/AKT1 y PHLPP1, mejorando así la desfosforilación y la posterior activación de Akt/AKT1.

SKA2

Proteína 2 asociada al huso y cinetocoro; componente del complejo SKA1, un subcomplejo de unión a microtúbulos del cinetocoro externo que es esencial para la segregación cromosómica adecuada. Es requerido para el inicio oportuno de la anafase durante la mitosis, cuando los cromosomas se adhieren bipolarmente a los microtúbulos del huso, lo que lleva al silenciamiento del punto de control del huso. El complejo SKA1 es un componente directo de la interfaz cinetocoro-microtúbulos y se asocia directamente con los microtúbulos como conjuntos oligoméricos.

GALR1

Receptor de galanina tipo 1; receptor de la hormona galanina. La actividad de este receptor está mediada por proteínas G que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa. Pertenece a la familia del receptor 1 acoplado a proteína G.

OPRM1

Receptor opioide tipo Mu; receptor de opioides endógenos como la betaendorfina y la endomorfina. También es receptor de opioides naturales y sintéticos, incluidos morfina, heroína, DAMGO, fentanilo, etorfina, buprenorfina y metadona. La unión del agonista al receptor induce el acoplamiento a un complejo heterotrimérico de proteína G unido a GDP inactivo y el posterior intercambio de GDP por GTP en la subunidad alfa de la proteína G, lo que conduce a la disociación del complejo de proteína G con la proteína G libre unida a GTP. alfa y el dímero beta-gamma de la proteína G que activan efectores celulares posteriores.

Secuencias flanqueantes de cada SNP seleccionado.

En color rojo se observa la sustitución en la secuencia. Su detección se llevó a cabo con los fluorocromos [VIC/FAM], respectivamente y empleando PCR en tiempo real.

rs242937

GTCTTGCAAGACCCCTGAAAAGGAG [A/G] TTTCTCAGAAGAGCACCTACCTGTC

rs1875999

CTAAATGGAAATGTTTGTAATTCTT [C/T] GATGTGCTACAAACCTGAAACTGGT

rs2282018

GTCACCGGGGAAGCATCCCTCATT [C/T] CCTGCATCCCTGTCTGGATGGCGAC

rs1040288

TTCTCTGTGTGCCAAGCTGAGTAAT [C/G] ATTTTTGGCCCTTTTTTCCAGAGTC

rs1659400

TATTTGTTTTTCCATCTATCCATCC [A/G] TCCATTTATCCACCCATCCATCTGT

rs6902321

CCTGACCTACATGCAAAACCAAAAG [C/T] TCTAACATTATTAGAACACATAGAA

rs7208505

ATTATGATCTCTCCATGATACTACC [A/G] TTTTTTCAATCCCAACAATCATCAT

rs1799971

GGTCAACTTGTCCCACTTAGATGGC [A/G] ACCTGTCCGACCCATGCGGTCCGAA

rs2717162

AGGTTTGAGATGAGCCTCCCACCGT [T/C] AGGATGGGAATGGAGGGTCCGGCCTT

9.2 Genotipificación por PCR en tiempo real y sondas TaqMan

9.2.1 Control de calidad de las muestras de ADN empleadas:

Para garantizar la funcionalidad del ADN extraído, antes de proceder con la genotipificación por PCR en tiempo real, se realizó la amplificación de un fragmento del exón 2 del gen beta-globina en todas las muestras. Este control se llevó a cabo mediante PCR punto final y

electroforesis en gel de agarosa. A continuación, se presenta una imagen representativa del control de calidad realizado:

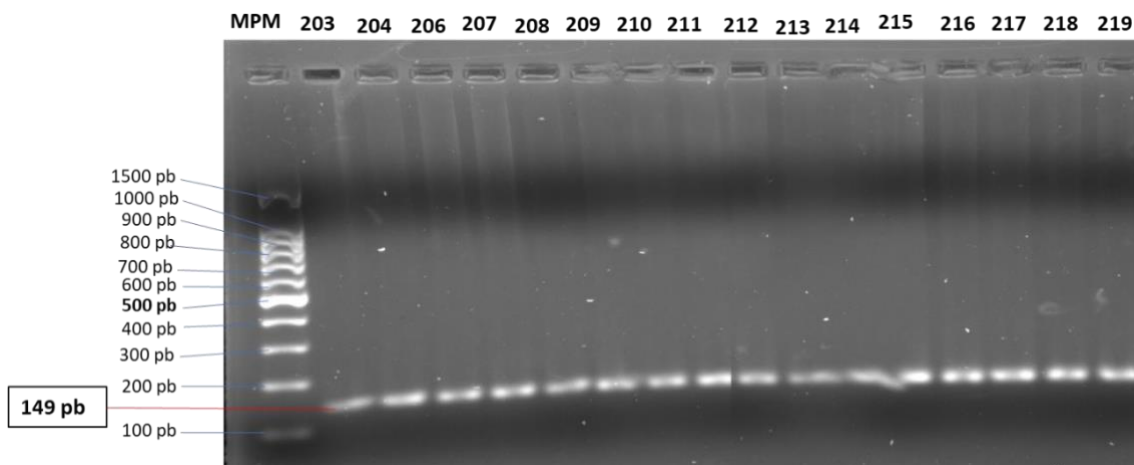


Figura 7.0 Imagen representativa del control de calidad de las muestras de ADN. Se observan las bandas del marcador de peso molecular (MPM) y las bandas de amplificación de un fragmento de 149 pb del exón 2 del gen de beta-globina de los pacientes 203-219. Gel de agarosa al 2% teñido con GelRed.

Como se observa en la figura 7.0, todas las muestras evaluadas fueron funcionales en la realización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) punto final, por lo que se consideraron aptas para la genotipificación por medio de PCR en tiempo real y sondas TaqMan. Se llevó a cabo el mismo control de calidad para todas las muestras de pacientes psiquiátricos, víctimas de suicidio y controles sanos.

9.3 Variantes con asociación estadísticamente significativa a los fenotipos evaluados

Para una correcta interpretación de los resultados, la información se resumió en las tablas 11.0 – 46.0, en donde:

- **Equilibrio de Hardy-Weinberg:** Un valor de $p > 0.5$ indica que la población está en equilibrio para cada genotipo en función de las frecuencias de los alelos. Un valor de $p < 0.5$ indica que la población está en desequilibrio.

- **Modelos de herencia:**
 - **Dominante:** Una sola copia de del alelo menor es suficiente para modificar el riesgo, entonces los genotipos heterocigotos y homocigotos tienen el mismo riesgo.
 - **Recesivo:** Son necesarias dos copias del alelo menor para modificar el riesgo.
 - **Codominante:** Es el modelo más general y permite que cada genotipo dé un riesgo diferente y no aditivo.
 - **Sobredominante:** Los heterocigotos se comparan con un conjunto de ambos alelos homocigotos.

- **Selección del modelo:** Para evitar el sobreajuste, se seleccionó el modelo con un valor de $p < 0.5$ y el valor más bajo del Criterio Información de Akaike (AIC).

- **Odds Ratio (OR):** Representa la magnitud de la asociación entre el SNP y el fenotipo evaluado. Valores < 1.0 indican que el SNP podría ser un factor de protección, valores > 1.0 indican que podría ser un factor de riesgo, y valores $= 1.0$ indican que el SNP no tiene efecto sobre el fenotipo.

Las tablas siguientes detallan las variantes con asociación estadísticamente significativa identificadas en relación con los fenotipos evaluados en este estudio, incluyendo SDM, TB, y Suicidio Consumado, estratificados por sexo.

Tablas 11.0 – 12.0 Variantes asociadas con el SDM:

SNP: *rs2717162*

Tabla 11.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg *rs2717162* (SDM)

rs2717162 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=294)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	113	142	39	368	220	0,62
GRUPO=CONTROL	55	80	25	190	130	0,74
GRUPO=PACIENTE	58	62	14	178	90	0,85

Tabla 12.0 Asociación de *rs2717162* con SDM (SDM)

Asociación rs2717162 con respuesta GRUPO (n=279, ajustado por Sexo+Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	51 (34,5%)	56 (42,8%)	1.00	0.054	382.2	400.4
	T/C	72 (48,6%)	61 (46,6%)	0,75 (0,44-1,26)			
	C/C	25 (16,9%)	14 (10,7%)	0,38 (0,17-0,85)			
Dominante	T/T	51 (34,5%)	56 (42,8%)	1.00	0,09	383.2	397,7
	T/CC/C	97 (65,5%)	75 (57,2%)	0,65 (0,40-1,07)			
Recesivo	T/TT/C	123 (83,1%)	117 (89,3%)	1.00	0.031	381,4	396
	C/C	25 (16,9%)	14 (10,7%)	0,45 (0,21-0,95)			
Sobredominante	T/TC/C	76 (51,4%)	70 (53,4%)	1.00	0,84	386	400.6
	T/C	72 (48,6%)	61 (46,6%)	0,95 (0,59-1,54)			

Tablas 13.0 – 18.0 Variantes asociadas con el SDM, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162

Tabla 13.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Mujeres con SDM)

rs2717162 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=175)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	63	82	30	208	142	0,75
GRUPO=CONTROL	30	39	19	99	77	0,39
GRUPO=PACIENTE	33	43	11	109	65	0,82

Tabla 14.0 Asociación de rs2717162 con SDM en población femenina

Asociación rs2717162 con respuesta GRUPO (n=173, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	28 (32,6%)	33 (37,9%)	1.00	0,089	238,3	250,9
	T/C	39 (45,4%)	43 (49,4%)	0,90 (0,45-1,76)			
	C/C	19 (22,1%)	11 (12,6%)	0,37 (0,14-0,96)			
Dominante	T/T	28 (32,6%)	33 (37,9%)	1.00	0,32	240.1	249,6
	T/CC/C	58 (67,4%)	54 (62,1%)	0,72 (0,38-1,37)			
Recesivo	T/TT/C	67 (77,9%)	76 (87,4%)	1.00	0,03	236,4	245,8
	C/C	19 (22,1%)	11 (12,6%)	0,39 (0,16-0,93)			
Sobredominante	T/TC/C	47 (54,6%)	44 (50,6%)	1.00	0,52	240,7	250,2
	T/C	39 (45,4%)	43 (49,4%)	1,22 (0,67-2,24)			

SNP: rs1875999

Tabla 15.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1875999 (Mujeres con SDM)

rs1875999 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=170)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	73	85	12	231	109	0,077
GRUPO=CONTROL	40	37	3	117	43	0,16
GRUPO=PACIENTE	33	48	9	114	66	0,25

Tabla 16.0 Asociación de rs1875999 con SDM en población femenina

Asociación rs1875999 con respuesta GRUPO (n=168, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	C/C	39 (50%)	33 (36,7%)	1.00	0.068	229,4	241,9
	T/C	36 (46,1%)	48 (53,3%)	1,60 (0,84-3,05)			
	T/T	3 (3,8%)	9 (10%)	4,22 (1,03-17,26)			
Dominante	C/C	39 (50%)	33 (36,7%)	1.00	0,069	229,5	238,8
	T/CT/T	39 (50%)	57 (63,3%)	1,79 (0,95-3,35)			
Recesivo	C/CT/C	75 (96,2%)	81 (90%)	1.00	0.068	229,4	238,8
	T/T	3 (3,8%)	9 (10%)	3,27 (0,84-12,79)			
Sobredominante	C/CT/T	42 (53,9%)	42 (46,7%)	1.00	0,38	232	241,4
	T/C	36 (46,1%)	48 (53,3%)	1,32 (0,71-2,44)			

SNP: rs242937

Tabla 17.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Mujeres con SDM)

rs242937 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=172)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	83	69	20	235	109	0,38
GRUPO=CONTROL	31	41	11	103	63	0,82
GRUPO=PACIENTE	52	28	9	132	46	0,098

Tabla 18.0 Asociación de rs242937 con SDM en población femenina

Asociación rs242937 con respuesta GRUPO (n=170, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	G/G	30 (37%)	52 (58,4%)	1.00	0.031	230	242,6
	A/G	40 (49,4%)	28 (31,5%)	0,41 (0,21-0,81)			
	A/A	11 (13,6%)	9 (10,1%)	0,54 (0,20-1,46)			
Dominante	G/G	30 (37%)	52 (58,4%)	1.00	0.0096	228,3	237,7
	A/GA/A	51 (63%)	37 (41,6%)	0,44 (0,24-0,82)			
Recesivo	G/GA/G	70 (86,4%)	80 (89,9%)	1.00	0,66	234,8	244.2
	A/A	11 (13,6%)	9 (10,1%)	0,81 (0,31-2,09)			
Sobredominante	G/GA/A	41 (50,6%)	61 (68,5%)	1.00	0.019	229,5	238,9
	A/G	40 (49,4%)	28 (31,5%)	0,47 (0,25-0,89)			

Tablas 19.0 – 22.0 Variantes asociadas con el SDM, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs1799971

Tabla 19.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1799971 (Hombres con SDM)

rs1799971 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=116)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	83	30	3	196	36	0,74
GRUPO=CONTROL	45	21	3	111	27	0,71
GRUPO=PACIENTE	38	9	0	85	9	1

Tabla 20.0 Asociación de rs1799971 con SDM en población masculina

Asociación rs1799971 con respuesta GRUPO (n=109, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	A/A	42 (66,7%)	38 (82,6%)	1.00	0.043	149,3	160
	A/G	18 (28,6%)	8 (17,4%)	0,45 (0,17-1,18)			
	G/G	3 (4,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Dominante	A/A	42 (66,7%)	38 (82,6%)	1.00	0.041	149,4	157,5
	A/GG/G	21 (33,3%)	8 (17,4%)	0,39 (0,15-0,99)			
Recesivo	A/AA/G	60 (95,2%)	46 (100%)	1.00	0.061	150.1	158.1
	G/G	3 (4,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Sobredominante	A/AG/G	45 (71,4%)	38 (82,6%)	1.00	0,13	151,3	159,4
	A/G	18 (28,6%)	8 (17,4%)	0,49 (0,19-1,27)			

SNP: rs1040288

Tabla 21.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con SDM)

rs1040288 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=113)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	43	48	22	134	92	0,24
GRUPO=CONTROL	30	31	7	91	45	1
GRUPO=PACIENTE	13	17	15	43	47	0,13

Tabla 22.0 Asociación de rs1040288 con SDM en población masculina

Asociación rs1040288 con respuesta GRUPO (n=105, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	G/G	27 (44,3%)	13 (29,6%)	1.00	0,01	140,8	151,4
	G/C	28 (45,9%)	16 (36,4%)	1,15 (0,46-2,86)			
	C/C	6 (9,8%)	15 (34,1%)	5,03 (1,58-16,03)			
Dominante	G/G	27 (44,3%)	13 (29,6%)	1.00	0,15	145,9	153,9
	G/CC/C	34 (55,7%)	31 (70,5%)	1,84 (0,80-4,20)			
Recesivo	G/GG/C	55 (90,2%)	29 (65,9%)	1.00	0.0025	138,9	146,9
	C/C	6 (9,8%)	15 (34,1%)	4,66 (1,63-13,33)			
Sobredominante	G/GC/C	33 (54,1%)	28 (63,6%)	1.00	0.3	147	154,9
	G/C	28 (45,9%)	16 (36,4%)	0,66 (0,30-1,46)			

Variantes asociadas con el SDM e Ideación Suicida:

NO SE ENCONTRARON VARIANTES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Análisis de asociación de las variantes con el TB:

NO SE ENCONTRARON VARIANTES CON ASOCIACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Tablas 23.0 – 26.0 Variantes asociadas con el TB, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs1875999

Tabla 23.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1875999 (Mujeres con TB)

rs1875999 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=143)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	58	75	10	191	95	0.038
GRUPO=CONTROL	40	37	3	117	43	0,16
GRUPO=PACIENTE	18	38	7	74	52	0,072

Tabla 24.0 Asociación de rs1875999 con TB en población femenina

Asociación rs1875999 con respuesta GRUPO (n=141, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	3 (3,8%)	7 (11,1%)	1.00	0,015	191.2	203
	T/C	36 (46,1%)	38 (60,3%)	0,41 (0,10-1,74)			
	C/C	39 (50%)	18 (28,6%)	0,18 (0,04-0,79)			
Dominante	T/T	3 (3,8%)	7 (11,1%)	1.00	0,071	194,4	203.3
	T/CC/C	75 (96,2%)	56 (88,9%)	0,29 (0,07-1,19)			
Recesivo	T/TT/C	39 (50%)	45 (71,4%)	1.00	0.0088	190,8	199,7
	C/C	39 (50%)	18 (28,6%)	0,39 (0,19-0,80)			
Sobredominante	T/TC/C	42 (53,9%)	25 (39,7%)	1.00	0.1	195	203.8
	T/C	36 (46,1%)	38 (60,3%)	1,76 (0,89-3,46)			

SNP: rs242937

Tabla 25.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Mujeres con TB)

rs242937 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=146)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	70	59	17	199	93	0,45
GRUPO=CONTROL	31	41	11	103	63	0,82
GRUPO=PACIENTE	39	18	6	96	30	0,092

Tabla 26.0 Asociación de rs242937 con TB en población femenina

Asociación rs242937 con respuesta GRUPO (n=144, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	A/A	11 (13,6%)	6 (9,5%)	1.00	0,016	194	205.9
	A/G	40 (49,4%)	18 (28,6%)	0,78 (0,25-2,47)			
	G/G	30 (37%)	39 (61,9%)	2,21 (0,73-6,71)			
Dominante	A/A	11 (13,6%)	6 (9,5%)	1.00	0,53	199,8	208,7
	A/GG/G	70 (86,4%)	57 (90,5%)	1,40 (0,48-4,04)			
Recesivo	A/AA/G	51 (63%)	24 (38,1%)	1.00	0.0045	192.2	201.1
	G/G	30 (37%)	39 (61,9%)	2,66 (1,34-5,29)			
Sobredominante	A/AG/G	41 (50,6%)	45 (71,4%)	1.00	0.013	194	202.9
	A/G	40 (49,4%)	18 (28,6%)	0,41 (0,20-0,84)			

Tablas 27.0 – 30.0 Variantes asociadas con el TB, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs242937

Tabla 27.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs242937 (Hombres con TB)

rs242937 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=93)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	41	45	7	127	59	0,34
GRUPO=CONTROL	32	31	3	95	37	0,24
GRUPO=PACIENTE	9	14	4	32	22	1

Tabla 28.0 Asociación de rs242937 con TB en población masculina

Asociación rs242937 con respuesta GRUPO (n=86, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	A/A	2 (3,4%)	4 (14,8%)	1.00	0,099	107,8	117,7
	A/G	29 (49,1%)	14 (51,9%)	0,19 (0,03-1,21)			
	G/G	28 (47,5%)	9 (33,3%)	0,14 (0,02-0,90)			
Dominante	A/A	2 (3,4%)	4 (14,8%)	1.00	0,04	106.2	113,6
	A/GG/G	57 (96,6%)	23 (85,2%)	0,16 (0,03-0,98)			
Recesivo	A/AA/G	31 (52,5%)	18 (66,7%)	1.00	0,26	109.2	116,5
	G/G	28 (47,5%)	9 (33,3%)	0,58 (0,22-1,51)			
Sobredominante	A/AG/G	30 (50,9%)	13 (48,1%)	1.00	0,98	110,5	117,8
	A/G	29 (49,1%)	14 (51,9%)	1,01 (0,40-2,58)			

SNP: rs1040288

Tabla 29.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con TB)

rs1040288 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=95)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	36	43	16	115	75	0,67
GRUPO=CONTROL	30	31	7	91	45	1
GRUPO=PACIENTE	6	12	9	24	30	0,7

Tabla 30.0 Asociación de rs1040288 con TB en población masculina

Asociación rs1040288 con respuesta GRUPO (n=88, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	G/G	27 (44,3%)	6 (22,2%)	1.00	0.021	106	115,9
	G/C	28 (45,9%)	12 (44,4%)	1,91 (0,62-5,90)			
	C/C	6 (9,8%)	9 (33,3%)	6,58 (1,66-26,12)			
Dominante	G/G	27 (44,3%)	6 (22,2%)	1.00	0,05	107,9	115.3
	G/CC/C	34 (55,7%)	21 (77,8%)	2,75 (0,96-7,87)			
Recesivo	G/GG/C	55 (90,2%)	18 (66,7%)	1.00	0.011	105.3	112,8
	C/C	6 (9,8%)	9 (33,3%)	4,50 (1,38-14,63)			
Sobredominante	G/GC/C	33 (54,1%)	15 (55,6%)	1.00	0,9	111,7	119.2
	G/C	28 (45,9%)	12 (44,4%)	0,94 (0,37-2,38)			

Tablas 31.0 – 32.0 Variantes asociadas con el TB e Ideación Suicida:

SNP: rs1040288

Tabla 31.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida)

rs1040288 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=91)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	29	43	19	101	81	0,67
I.S.=NO	8	16	3	32	22	0,42
I.S.=SI	21	27	16	69	59	0,22

Tabla 32.0 Asociación de rs1040288 con Ideación Suicida en pacientes con TB

Asociación rs1040288 con respuesta I.S. (n=89, ajustado por Sexo+Edad)							
Modelo	Genotipo	I.S.=NO	I.S.=SI	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	G/G	8 (32%)	21 (32,8%)	1.00	0.026	95,9	108.3
	G/C	15 (60%)	27 (42,2%)	0,85 (0,27-2,71)			
	C/C	2 (8%)	16 (25%)	7,19 (1,10-47,19)			
Dominante	G/G	8 (32%)	21 (32,8%)	1.00	0,54	100,8	110,7
	G/CC/C	17 (68%)	43 (67,2%)	1,40 (0,47-4,17)			
Recesivo	G/GG/C	23 (92%)	48 (75%)	1.00	0.0074	93,9	103.9
	C/C	2 (8%)	16 (25%)	7,93 (1,39-45,41)			
Sobredominante	G/GC/C	10 (40%)	37 (57,8%)	1.00	0,14	98,9	108,9
	G/C	15 (60%)	27 (42,2%)	0,46 (0,16-1,31)			

Tablas 33.0 – 34.0 Variantes asociadas con el TDM:

SNP: rs2717162

Tabla 33.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (TDM)

rs2717162 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=205)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	78	98	29	254	156	0,88
GRUPO=CONTROL	55	80	25	190	130	0,74
GRUPO=PACIENTE	23	18	4	64	26	1

Tabla 34.0 Asociación de rs2717162 con TDM

Asociación rs2717162 con respuesta GRUPO (n=192, ajustado por Sexo+Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	51 (34,5%)	23 (52,3%)	1.00	0,046	206.6	222,9
	T/C	72 (48,6%)	17 (38,6%)	0,55 (0,26-1,14)			
	C/C	25 (16,9%)	4 (9,1%)	0,26 (0,08-0,90)			
Dominante	T/T	51 (34,5%)	23 (52,3%)	1.00	0,029	206.1	219.1
	T/CC/C	97 (65,5%)	21 (47,7%)	0,46 (0,23-0,93)			
Recesivo	T/TT/C	123 (83,1%)	40 (90,9%)	1.00	0,059	207.3	220.3
	C/C	25 (16,9%)	4 (9,1%)	0,35 (0,11-1,15)			
Sobredominante	T/TC/C	76 (51,4%)	27 (61,4%)	1.00	0,37	210	223.1
	T/C	72 (48,6%)	17 (38,6%)	0,73 (0,36-1,47)			

Tablas 35.0 – 36.0 Variantes asociadas con el TDM, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162

Tabla 35.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Mujeres con TDM)

rs2717162 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=115)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	46	48	21	140	90	0,18
GRUPO=CONTROL	30	39	19	99	77	0,39
GRUPO=PACIENTE	16	9	2	41	13	0,61

Tabla 36.0 Asociación de rs2717162 con TDM en población femenina

Asociación rs2717162 con respuesta GRUPO (n=113, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	28 (32,6%)	16 (59,3%)	1.00	0.0055	115.2	126.1
	T/C	39 (45,4%)	9 (33,3%)	0,43 (0,16-1,18)			
	C/C	19 (22,1%)	2 (7,4%)	0,09 (0,02-0,52)			
Dominante	T/T	28 (32,6%)	16 (59,3%)	1.00	0.0089	116,8	124,9
	T/CC/C	58 (67,4%)	11 (40,7%)	0,29 (0,11-0,75)			
Recesivo	T/TT/C	67 (77,9%)	25 (92,6%)	1.00	0.0057	116	124.1
	C/C	19 (22,1%)	2 (7,4%)	0,13 (0,02-0,72)			
Sobredominante	T/TC/C	47 (54,6%)	18 (66,7%)	1.00	0,53	123.2	131,4
	T/C	39 (45,4%)	9 (33,3%)	0,74 (0,29-1,91)			

Tablas 37.0 – 40.0 Variantes asociadas con el TDM, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs1799971

Tabla 37.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1799971(Hombres con TDM)

rs1799971 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=88)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	62	23	3	147	29	0,69
GRUPO=CONTROL	45	21	3	111	27	0,71
GRUPO=PACIENTE	17	2	0	36	2	1

Tabla 38.0 Asociación de rs1799971 con TDM en población masculina

Asociación rs1799971 con respuesta GRUPO (n=81, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	A/A	42 (66,7%)	17 (94,4%)	1.00	0.033	86,7	96,2
	A/G	18 (28,6%)	1 (5,6%)	0,14 (0,02-1,14)			
	G/G	3 (4,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Dominante	A/A	42 (66,7%)	17 (94,4%)	1.00	0.011	85	92.2
	A/GG/G	21 (33,3%)	1 (5,6%)	0,12 (0,01-0,97)			
Recesivo	A/AA/G	60 (95,2%)	18 (100%)	1.00	0,23	90	97,2
	G/G	3 (4,8%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)			
Sobredominante	A/AG/G	45 (71,4%)	17 (94,4%)	1.00	0,027	86,6	93,8
	A/G	18 (28,6%)	1 (5,6%)	0,15 (0,02-1,23)			

SNP: rs1040288

Tabla 39.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs1040288 (Hombres con TDM)

rs1040288 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=86)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	37	36	13	110	62	0,48
GRUPO=CONTROL	30	31	7	91	45	1
GRUPO=PACIENTE	7	5	6	19	17	0,069

Tabla 40.0 Asociación de rs1040288 con TDM en población masculina

Asociación rs1040288 con respuesta GRUPO (n=78, ajustado por Edad)						
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=PACIENTE	OR (IC 95%)	valor p	AIC BIC
Codominante	G/G	27 (44,3%)	7 (41,2%)	1.00	0.026	82.2 91,6
	G/C	28 (45,9%)	4 (23,5%)	0,55 (0,14-2,09)		
	C/C	6 (9,8%)	6 (35,3%)	4,57 (1,05-19,87)		
Dominante	G/G	27 (44,3%)	7 (41,2%)	1.00	0,8	87,4 94,5
	G/CC/C	34 (55,7%)	10 (58,8%)	1,15 (0,39-3,44)		
Recesivo	G/GG/C	55 (90,2%)	11 (64,7%)	1.00	0.011	81 88
	C/C	6 (9,8%)	6 (35,3%)	5,96 (1,51-23,53)		
Sobredominante	G/GC/C	33 (54,1%)	13 (76,5%)	1.00	0,08	84,4 91,5
	G/C	28 (45,9%)	4 (23,5%)	0,35 (0,10-1,21)		

Tablas 41.0 – 42.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado:

SNP: rs2282018

Tabla 41.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2282018 (Suicidio Consumado)

rs2282018 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=336)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	226	100	10	552	120	1
GRUPO=CONTROL	112	36	8	260	52	0,042
GRUPO=SUICIDIO	114	64	2	292	68	0,048

Tabla 42.0 Asociación de rs2282018 con Suicidio Consumado

Asociación rs2282018 con respuesta GRUPO (n=322, ajustado por Sexo+Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=SUICIDIO	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	C/C	6 (4,2%)	2 (1,1%)	1.00	0.0096	365.2	384.1
	C/T	33 (22,9%)	63 (35,4%)	6,58 (0,85-50,84)			
	T/T	105 (72,9%)	113 (63,5%)	3,02 (0,41-22,54)			
Dominante	C/C	6 (4,2%)	2 (1,1%)	1.00	0,17	370,6	385,7
	C/TT/T	138 (95,8%)	176 (98,9%)	3,80 (0,52-27,73)			
Recesivo	C/CC/T	39 (27,1%)	65 (36,5%)	1.00	0,017	366,8	381,9
	T/T	105 (72,9%)	113 (63,5%)	0,52 (0,30-0,90)			
Sobredominante	C/CT/T	111 (77,1%)	115 (64,6%)	1.00	0.0046	364,5	379,6
	C/T	33 (22,9%)	63 (35,4%)	2,24 (1,27-3,96)			

Tablas 43.0 – 44.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162

Tabla 43.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2717162 (Suicidio Consumado en Mujeres)

rs2717162 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=118)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	48	48	22	144	92	0,12
GRUPO=CONTROL	30	39	19	99	77	0,39
GRUPO=SUICIDIO	18	9	3	45	15	0,33

Tabla 44.0 Asociación de rs2717162 con Suicidio Consumado en población femenina

Asociación rs2717162 con respuesta GRUPO (n=116, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=SUICIDIO	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	T/T	28 (32,6%)	18 (60%)	1.00	0.0023	120,6	131,7
	T/C	39 (45,4%)	9 (30%)	0,33 (0,12-0,91)			
	C/C	19 (22,1%)	3 (10%)	0,10 (0,02-0,47)			
Dominante	T/T	28 (32,6%)	18 (60%)	1.00	0.002	121.2	129,4
	T/CC/C	58 (67,4%)	12 (40%)	0,24 (0,09-0,61)			
Recesivo	T/TT/C	67 (77,9%)	27 (90%)	1.00	0.007	123,5	131,8
	C/C	19 (22,1%)	3 (10%)	0,16 (0,03-0,73)			
Sobredominante	T/TC/C	47 (54,6%)	21 (70%)	1.00	0,27	129,5	137,8
	T/C	39 (45,4%)	9 (30%)	0,60 (0,24-1,50)			

Tablas 45.0 – 46.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs2282018

Tabla 45.0 Equilibrio de Hardy-Weinberg rs2282018 (Suicidio Consumado en Hombres)

rs2282018 prueba exacta para el equilibrio de Hardy-Weinberg (n=213)						
	N11	N12	N22	N1	N2	valor p
Todos	146	63	4	355	71	0,46
GRUPO=CONTROL	50	13	2	113	17	0,28
GRUPO=SUICIDIO	96	50	2	242	54	0,17

Tabla 46.0 Asociación de rs2282018 con Suicidio Consumado en población masculina

Asociación rs2282018 con respuesta GRUPO (n=206, ajustado por Edad)							
Modelo	Genotipo	GRUPO=CONTROL	GRUPO=SUICIDIO	OR (IC 95%)	valor p	AIC	BIC
Codominante	C/C	1 (1,7%)	2 (1,4%)	1.00	0,04	239.1	252,4
	C/T	11 (19%)	50 (33,8%)	4,70 (0,34-64,22)			
	T/T	46 (79,3%)	96 (64,9%)	1,89 (0,15-23,93)			
Dominante	C/C	1 (1,7%)	2 (1,4%)	1.00	0,54	243.1	253.1
	C/TT/T	57 (98,3%)	146 (98,7%)	2,27 (0,18-28,25)			
Recesivo	C/CC/T	12 (20,7%)	52 (35,1%)	1.00	0.022	238.2	248.2
	T/T	46 (79,3%)	96 (64,9%)	0,44 (0,21-0,91)			
Sobredominante	C/CT/T	47 (81%)	98 (66,2%)	1.00	0.013	237,3	247,3
	C/T	11 (19%)	50 (33,8%)	2,50 (1,17-5,34)			

9.4 Integración de los datos genotípicos obtenidos con la información clínica y epidemiológica

9.4.1 Modelos de *machine learning* evaluados

Se evaluaron tres modelos de machine learning para identificar características genómicas, clínicas y epidemiológicas que diferencien entre pacientes psiquiátricos y controles sanos. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Vecino Más Cercano: Este modelo obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.83, identificando las siguientes cinco características más importantes para la clasificación:

1. Intentos reales de suicidio.
2. Conducta suicida previa.
3. Antecedentes de abuso.
4. Resultado de la escala CFI-S.
5. Cirugía previa.

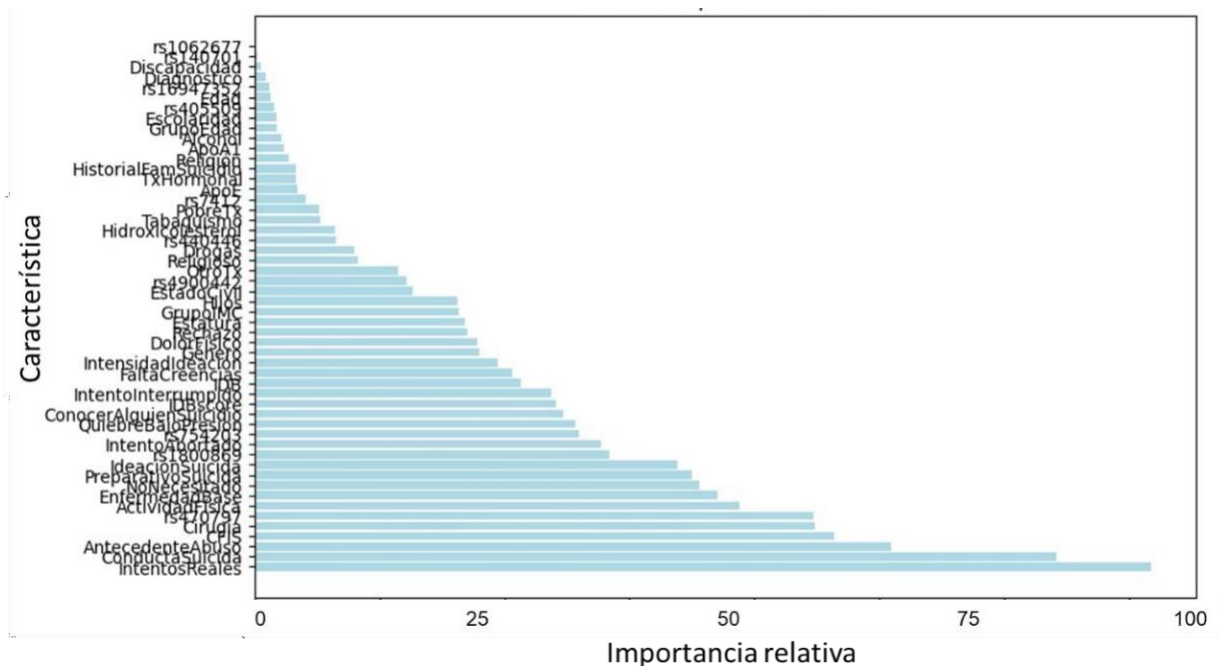


Figura 8.0 Gráfico de barras de la importancia relativa de las características más importantes. Clasificación de pacientes psiquiátricos y controles sanos según el modelo Vecino más Cercano.

Redes Neuronales: Este modelo obtuvo un AUC de 0.72. Las cinco características más importantes identificadas fueron:

1. Número de hijos.
2. Tabaquismo.
3. Niveles séricos de hidroxicolesterol.
4. SNP rs470797 del gen MBP.
5. SNP rs1800869 del gen ALDH3A2.

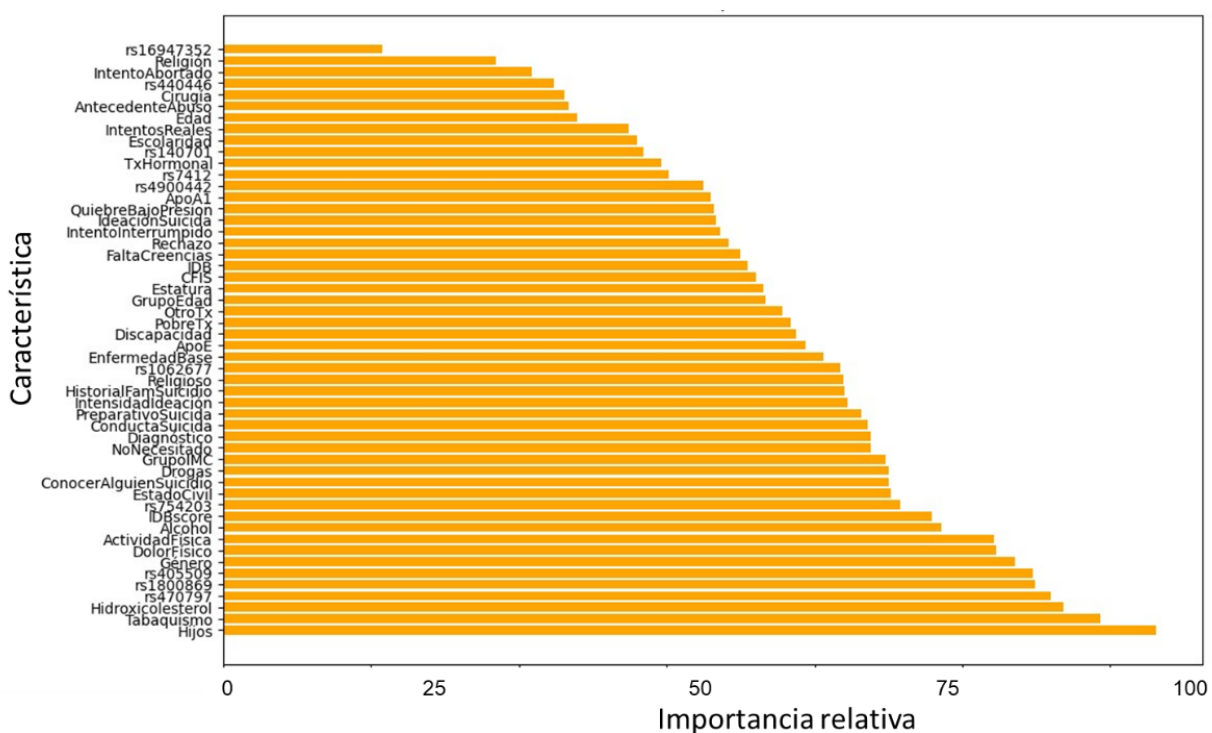


Figura 9.0 Gráfico de barras de la importancia relativa de las características más importantes. Clasificación de pacientes psiquiátricos y controles sanos según el modelo de Redes Neuronales.

Bosque Aleatorio: Este modelo obtuvo un AUC de 0.89, identificando las siguientes cinco características más importantes:

1. Intentos reales de suicidio.
2. Discapacidad.
3. Dolor físico crónico.
4. Creencias religiosas.

5. Número de hijos.

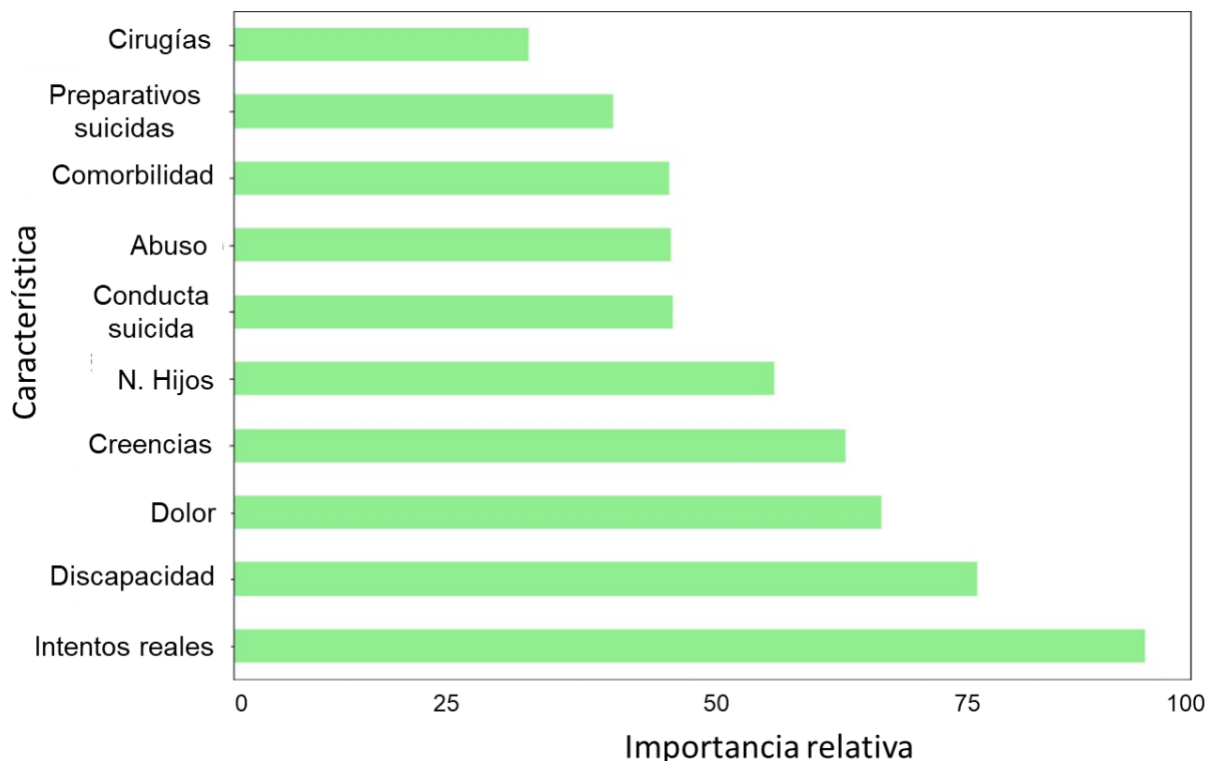


Figura 10.0 Gráfico de barras de la importancia relativa de las características más importantes. Clasificación de pacientes psiquiátricos y controles sanos según el modelo de Bosque Aleatorio

9.4.2 Validación del modelo con mejores resultados (Bosque Aleatorio)

El modelo de Bosque Aleatorio, que obtuvo los mejores resultados, fue validado para determinar su capacidad para diferenciar entre pacientes con SDM y controles sanos. En una validación de 10 predicciones, el modelo realizó 8 predicciones correctas.

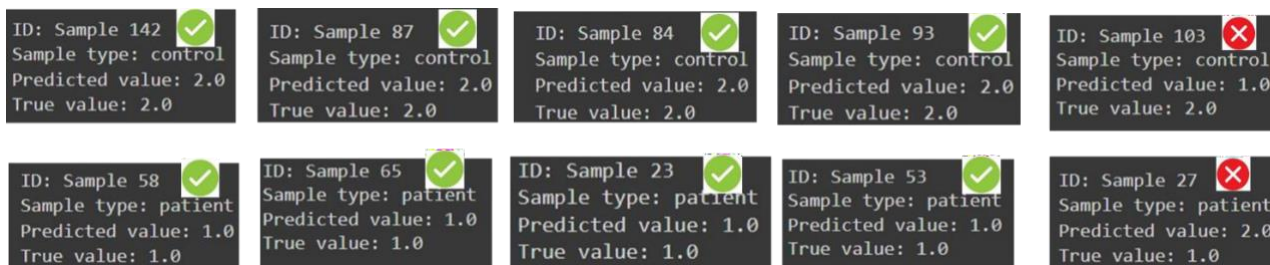


Figura 11.0 Predicciones realizadas por el algoritmo. Se obtuvieron 8 predicciones correctas de 10 sujetos al azar.

9.4.3 Identificación de las características más importantes por grupo.

El algoritmo de Bosque Aleatorio identificó las características más importantes para la clasificación de pacientes con SDM y controles sanos. Las características más importantes para cada grupo se muestran a continuación.

Síndrome Depresivo Mayor	Controles sanos
<ul style="list-style-type: none">• rs2717162• Cigarros que fuma al día• Años de tabaquismo• Frecuencia de fumar• Consumo de drogas• Desde cuándo consume drogas	<ul style="list-style-type: none">• Resultado CFI-S• Resultado IDB• Edad de inicio tabaquismo• Años de tabaquismo• Frecuencia de fumar• Consumo de drogas

Figura 12.0 Características más importantes identificadas por el algoritmo. Clasificación de pacientes con SDM (recuadro izquierdo) y controles sanos (recuadro derecho).

Finalmente, se evaluaron las métricas de rendimiento para determinar la relación entre las variables de entrada (características genómicas, clínicas y epidemiológicas) y la variable de salida (diagnóstico psiquiátrico). Los resultados obtenidos fueron:

- **Error Absoluto Medio (MAE):** 0.019.
- **R-cuadrado (R²):** 0.969.
- **Error Cuadrático Medio (MSE):** 0.086.
- **Error Porcentual Absoluto Medio (MAPE):** 1.9%.

10 DISCUSIÓN

La identificación de genes diferencialmente expresados utilizando herramientas bioinformáticas es una de las estrategias más recientes y eficaces empleadas para la búsqueda de biomarcadores, particularmente en el campo de la psiquiatría (35). Esta metodología tiene el potencial de mejorar la comprensión del mecanismo molecular detrás de la aparición y progresión de trastornos psiquiátricos como el SDM, además de proporcionar posibles genes candidatos para su diagnóstico y tratamiento (36).

La identificación de estos genes, junto con un análisis de enriquecimiento funcional para la obtención de redes de interacción proteína-proteína, y el conocimiento de la ontología y topología génica, ofrece un panorama general del tipo de participación de estos genes en la regulación de procesos biológicos implicados en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos (37). En este estudio, como se muestra en la Tabla 9.0, se identificaron nueve genes del eje HPA diferencialmente expresados de manera consistente en seis de los trece conjuntos de datos analizados (enumerados en la Tabla 8.0). El análisis de enriquecimiento funcional reveló que estos genes participan, principalmente en la regulación de Interacciones Ligando-Receptor Neuroactivo, Respuesta a Hormonas y Procesos Endócrinos. Además, destacan en vías de señalización de neuropéptidos y regulación de procesos apoptóticos neuronales, tal como se observa en la Figura 3.0.

En cuanto a los fenotipos asociados a este grupo de genes, se identificaron principalmente Depresión Unipolar, Trastorno de Estrés Postraumático y Estrés Psicológico, además de Comportamiento Suicida y Episodios Recurrentes de Depresión Mayor, como se muestra en la Figura 4.0.

El análisis bioinformático de las variantes seleccionadas (SNPs) para cada gen, como se detalla en la Tabla 10.0, revela que estas variantes han mostrado asociaciones previas con fenotipos patológicos de respuesta al estrés, afecciones en el sistema nervioso central y trastornos del estado de ánimo. Por ejemplo, la variante rs242937 del gen CRHR1 se ha asociado con la dependencia al alcohol (38); mientras que la variante rs1875999 del gen

CRHBP ha sido vinculada con la dependencia a la heroína (39), el dolor musculoesquelético crónico (40), el alcoholismo y la ansiedad (41).

En cuanto a las variantes rs2282018 (AVP) y rs1040288 (NR3C2), se ha documentado su asociación con la adicción a la cocaína y la heroína, así como con una respuesta deficiente al estrés (42). La variante rs1659400 del gen NTRK2 se ha relacionado con intentos de suicidio (43) y la dependencia a nicotina(44). Además, las variantes rs6902321 (*FKBP5*) y rs7208505 (*SKA2*) se han asociado con ideación suicida emergente del tratamiento antidepresivo (45). Finalmente, la variante rs2717162 (*GALRI*) se ha asociado con la dependencia a la nicotina (46)(47); y la variante rs1799971 (*OPRM1*) con la dependencia a opioides como la heroína y la oxicodona (48)(49).

El análisis estadístico de asociación genotipo-fenotipo realizado en este trabajo identificó a la variante rs242937 del gen *CRHRI* como un posible factor protector contra el SDM en población femenina, con un OR de 0.47 (0.25-0.89) como se muestra en la Tabla 18.0, lo que sugiere que las mujeres con el genotipo heterocigoto tienen un menor riesgo de desarrollar SDM comparado con aquellas con el genotipo homocigoto variante o de referencia. Un comportamiento muy similar se observó al realizar el análisis en mujeres con TB, con OR de 0.41 (0.20-0.84), como se muestra en la Tabla 26.0.

En población femenina con TB, también se identificó a la variante rs1875999 (*CRHBP*) como factor protector, con un OR de 0.18 (0.04-0.79) para las mujeres con el genotipo homocigoto variante comparado con aquellas que tienen el homocigoto de referencia, como se muestra en la Tabla 24.0. Ambas variantes han sido previamente asociadas con fenotipos patológicos de respuesta al estrés, como el Trastorno por Consumo de Alcohol, el Trastorno de Ansiedad (50) (51) y el número máximo de sitios de dolor crónico musculoesquelético (52); lo que sugiere que estos polimorfismos podrían modificar la expresión génica o la funcionalidad proteica, alterando la capacidad de unión a CRH y la funcionalidad del receptor CRHR1, afectando uno de los principales puntos de control del eje HPA.

La variante rs2717162 del gen *GALRI* se identificó como un probable factor protector contra la Depresión Mayor y el Suicidio en población femenina, como se detalla en las Tablas 36.0 y 44.0, respectivamente. Esta variante se ha asociado previamente con la adicción a sustancias como la cocaína y la heroína(53), así como con la reducción del éxito en dejar de fumar (54) y con la gravedad del síndrome de abstinencia (55) . Dicha variante se ha evaluado a través de análisis *in silico*, donde se observó que ante la presencia del alelo de referencia (T) se identificaron cuatro sitios de unión al factor de transcripción, mientras que, ante la presencia del alelo variante (C) se predijo un único motivo de unión del factor de transcripción, distinto del resto (54)(55).

La variante rs1799971 del gen *OPRM1* se observó como un potencial factor protector contra el SDM y la DM en población masculina, tal como se evidencia en las Tablas 20.0 y 38.0. Esta variante, conocida como A118G, que en ClinVar se describe como una variante sin sentido, en la cual se sustituye una Asparagina por un Aspartato en la posición 40 (Asn40Asp), ha sido relacionada con la dependencia a opioides y la respuesta al tramadol, y se ha observado una reducción en los niveles de ARNm del gen *OPRM1*(58).

Por otro lado, la variante rs2282018 del gen *AVP* se identificó como un probable factor de riesgo de suicidio en la población general, como se muestra en la Tabla 42.0, con un OR de 2.2 (1.27-3.96), sugiriendo que los individuos con el genotipo heterocigoto tienen un mayor riesgo de consumir el suicidio que los que presentan el genotipo homocigoto variante o de referencia. Esta asociación fue aún más fuerte en población masculina, con un OR de 2.5 (1.17-5.34). Además, la variante rs1040288 del gen *NR3C2* se encontró como un posible factor de riesgo de TB e ideación suicida, como se muestra en las Tablas 30.0 y 32.0. Los valores de OR indican que los hombres con el genotipo homocigoto variante tienen 6.5 veces más riesgo de desarrollar TB con respecto de los que presentan el genotipo homocigoto de referencia y 7.1 veces más riesgo de ideación suicida.

Las variantes rs1040288 (*NR3C2*) y rs2282018 (*AVP*) han sido evaluadas previamente en poblaciones como la afroamericana, donde se investigó su asociación con la adicción a sustancias y la respuesta al estrés. Aunque no se encontraron resultados estadísticamente significativos para la variante del gen *AVP*, la variante del gen *NR3C2* fue identificada como

un factor de protección contra la adicción a sustancias con un OR de 0.60. Los receptores de *AVP* y ligandos de *NR3C2* regulan algunas formas de respuestas al estrés, sin embargo, se desconoce el efecto exacto de estas variantes en el contexto de este estudio (59)(60).

Para la integración de los datos genotípicos, clínicos y epidemiológicos obtenidos, se desarrolló un algoritmo de aprendizaje automático supervisado, dado su uso prevalente en la investigación de salud mental para mejorar la comprensión, predicción y tratamiento de trastornos mentales (61)(62), así como prevenir trágicos desenlaces como el suicidio (63).

Se evaluó el desempeño de tres modelos de aprendizaje automático adaptados a la base de datos generada, obteniendo los siguientes resultados:

- Vecino Más Cercano: AUC de 0.83, con las características más importantes siendo Intentos Reales de Suicidio, Conducta Suicida Previa, Antecedentes de Abuso, Resultado de la Escala CFI-S y Cirugía Previa (Figura 8.0).
- Redes Neuronales: AUC de 0.72, identificando Número de Hijos, Tabaquismo, Niveles Séricos de Hidroxicolessterol, SNP rs470797 del gen MBP y SNP rs1800869 del gen ALDH3A2 como características clave (Figura 9.0).
- Bosque Aleatorio: AUC de 0.89, identificando Intentos Reales de Suicidio, Discapacidad, Dolor Físico Crónico, Creencias Religiosas y Número de Hijos como las características más relevantes (Figura 10.0).

Los tres modelos evaluados mostraron un rendimiento que oscila entre aceptable y excelente (AUC 0.70 – 0.90) (61). No obstante, el modelo de Bosque Aleatorio destacó por su superior desempeño. Estos resultados están en línea con lo reportado en la literatura, donde este modelo ha demostrado mayor precisión en la predicción de enfermedades utilizando datos clínicos, superando incluso a modelos como la Máquina de Soporte Vectorial y el de Bayes (64).

Siguiendo esta línea, se seleccionó el modelo de Bosque Aleatorio para la validación del algoritmo. Durante esta fase, el algoritmo acertó en 8 de 10 predicciones, identificando correctamente a 4 pacientes con SDM y a 4 controles sanos, como se muestra en la Figura 11.0. Adicionalmente, el algoritmo determinó las características más relevantes para cada

grupo, presentadas en la Figura 12.0, y proporcionó métricas de rendimiento que demostraron una fuerte correlación entre las variables de entrada y la variable de salida. El Error Absoluto Medio fue de 0.019, reflejando una mínima desviación media de las predicciones respecto a los valores reales. El coeficiente R-cuadrado alcanzó 0.969, evidenciando que el modelo explica el 96.9% de la variabilidad de la variable objetivo. Además, el Error Porcentual Absoluto Medio fue del 1.9%, indicando una precisión promedio del modelo del 98.1%. Estos indicadores son coherentes con los estándares de modelos predictivos exitosos, donde un MAE menor a 1, un R^2 superior a 0.8 y un MAPE por debajo del 10% son considerados indicativos de alta calidad predictiva (64)(65).

11 CONCLUSIONES

- A través del análisis bioinformático, se identificaron nueve genes del eje HPA que muestran expresión diferencial en fenotipos relacionados con la depresión las tendencias suicidas.
- La variante rs1659400 (*NTRK2*) se propuso como un potencial biomarcador para el SDM.
- Las variantes rs242937 (*CRHRI*), rs1875999 (*CRHBP*) y rs2717162 (*GALRI*) emergieron como posibles biomarcadores para el TB y la DM en población femenina.
- Las variantes rs1799971 (*OPMRI*), rs2282018 (*AVP*) fueron identificadas como posibles biomarcadores para la DM y el suicidio en población masculina.
- Los modelos de aprendizaje automático evaluados demostraron un desempeño acorde a los parámetros de AUC reportados en la literatura para modelos de predicción funcional.
- El modelo de Bosque Aleatorio ofreció el mejor desempeño, con un AUC de 0.89, logrando 8 predicciones correctas en una validación cruzada de 10 iteraciones, lo que sugiere una capacidad predictiva sólida.

12 PERSPECTIVAS

- Evaluar en población mexicana los niveles de expresión de los GDEs identificados en el análisis bioinformático.
- Ampliar el estudio para evaluar la implicación de otros genes del eje HPA en el desarrollo de fenotipos depresivos y tendencias suicidas.
- Realizar genotipificación de los potenciales biomarcadores identificados en una cohorte más amplia para obtener resultados más robustos.
- Replicar la genotipificación de los biomarcadores identificados en otras poblaciones para validar su aplicabilidad general.
- Incrementar el número de variables utilizadas en el entrenamiento del algoritmo para mejorar su precisión y robustez.
- Desarrollar una interfaz de usuario sencilla y accesible para facilitar la implementación y uso del algoritmo en contextos clínicos y de investigación.

13 REFERENCIAS

1. Serrano CC, Dolci GF. Prevención del suicidio y la conducta suicida. *Gac Med Mex* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Nov 27];157(5):564–9. Available from: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=640
2. Suicidio [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
3. Kalmár S. The possibilities of suicide prevention in adolescents. A holistic approach to protective and risk factors. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. 2013;
4. Suicidio y comportamiento suicida: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001554.htm>
5. Hablemos de suicidio | Instituto Mexicano del Seguro Social | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://www.gob.mx/imss/articulos/hablemos-de-suicidio>
6. Oexle N, Rüsç N. Stigma – risk factor and consequence of suicidal behavior: Implications for suicide prevention. *Nervenarzt* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Nov 29];89(7):779–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00115-017-0450-8>
7. Mullins N, Kang JE, Campos AI, Coleman JRI, Edwards AC, Galfalvy H, et al. Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt, Psychiatric Disorders, and Known Risk Factors. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2023 May 26];91(3):313. Available from: </pmc/articles/PMC8851871/>
8. Mental disorders [Internet]. [cited 2023 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
9. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5®. Editorial médica panamericana, editor. 2014;362–6.
10. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. 2020;Cap. 2.2.
11. Villarreal Sotelo K, Peña Cárdenas F, Zamorano González B, Vargas Orozco CM, Hernández Rodríguez I, Landero Pérez C. Prevalence of suicidal behavior in a northeastern Mexican border population during the COVID-19 pandemic. *Front Psychol* [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2023 May 26];13. Available from: </pmc/articles/PMC9872790/>
12. About the Protocol The Columbia Lighthouse Project [Internet]. [cited 2023 May 26]. Available from: https://cssrs-columbia-edu.translate.goog/the-columbia-scale-cssrs/about-the-scale/?_x_tr_sl=auto&_x_tr_tl=en&_x_tr_hl=en
13. Brucker K, Duggan C, Niezer J, Roseberry K, Le-Niculescu H, Niculescu AB, et al. Assessing Risk of Future Suicidality in Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 May 26];26(4):376. Available from: </pmc/articles/PMC7117867/>
14. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2023 May 26];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32499729/>

15. Matsuda K. PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation: Real-Time PCR and Its Substantial Contribution Toward Technological Refinement. *Adv Clin Chem*. 2017 Jan 1;80:45–72.
16. El eje HPA y los trastornos del estado de ánimo | Psiquiatria.com [Internet]. [cited 2023 May 28]. Available from: <https://psiquiatria.com/depresion/el-eje-hpa-y-los-trastornos-del-estado-de-animo/>
17. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 May 28];22(4):527. Available from: [/pmc/articles/PMC5313380/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313380/)
18. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 May 28];60(1):24–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511169/>
19. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 28];23(5):477–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11027914/>
20. Leszczyńska-Rodziewicz A, Maciukiewicz M, Szczepankiewicz A, Poglodziński A, Hauser J. Association between OPCRIT dimensions and polymorphisms of HPA axis genes in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Nov 1;151(2):744–7.
21. Levran O, Randesi M, Li Y, Rotrosen J, Ott J, Adelson M, et al. Drug addiction and stress-response genetic variability: association study in African Americans. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 5];78(4):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766650/>
22. Segura AG, Mitjans M, Jiménez E, Fatjó-Vilas M, Ruiz V, Saiz PA, et al. Association of childhood trauma and genetic variability of CRH-BP and FKBP5 genes with suicidal behavior in bipolar patients. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Dec 5];255:15–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31195252/>
23. Nobile B, Ramoz N, Jaussent I, Dubois J, Guillaume S, Gorwood P, et al. Polymorphisms of stress pathway genes and emergence of suicidal ideation at antidepressant treatment onset. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 5];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952155/>
24. Ryan MM, Lockstone HE, Huffaker SJ, Wayland MT, Webster MJ, Bahn S. Gene expression analysis of bipolar disorder reveals downregulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct 9 [cited 2024 Jun 3];11(10):965–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16894394/>
25. McClintick JN, Xuei X, Tischfield JA, Goate A, Foroud T, Wetherill L, et al. Stress-response pathways are altered in the hippocampus of chronic alcoholics. *Alcohol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2024 Jun 3];47(7):505–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981442/>
26. Maycox PR, Kelly F, Taylor A, Bates S, Reid J, Logendra R, et al. Analysis of gene expression in two large schizophrenia cohorts identifies multiple changes associated with nerve terminal function. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jun 3];14(12):1083–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255580/>
27. Clelland CL, Read LL, Panek LJ, Nadrich RH, Bancroft C, Clelland JD. Utilization of never-medicated bipolar disorder patients towards development and validation of

- a peripheral biomarker profile. PLoS One [Internet]. 2013 Jun 24 [cited 2024 Jun 3];8(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23826396/>
28. Barnes MR, Huxley-Jones J, Maycox PR, Lennon M, Thornber A, Kelly F, et al. Transcription and pathway analysis of the superior temporal cortex and anterior prefrontal cortex in schizophrenia. J Neurosci Res [Internet]. 2011 Aug [cited 2024 Jun 3];89(8):1218–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21538462/>
 29. Pantazatos SP, Huang YY, Rosoklija GB, Dwork AJ, Arango V, Mann JJ. Whole-transcriptome brain expression and exon-usage profiling in major depression and suicide: evidence for altered glial, endothelial and ATPase activity. Mol Psychiatry [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Jun 3];22(5):760. Available from: </pmc/articles/PMC5313378/>
 30. Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, Ikeda K, Kato T. Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. Mol Psychiatry [Internet]. 2004 Apr [cited 2024 Jun 3];9(4):406–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14743183/>
 31. Chang LC, Jamain S, Lin CW, Rujescu D, Tseng GC, Sibille E. A conserved BDNF, glutamate- and GABA-enriched gene module related to human depression identified by coexpression meta-analysis and DNA variant genome-wide association studies. PLoS One [Internet]. 2014 Mar 7 [cited 2024 Jun 3];9(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24608543/>
 32. Hagenauer MH, Schulmann A, Li JZ, Vawter MP, Walsh DM, Thompson RC, et al. Inference of cell type content from human brain transcriptomic datasets illuminates the effects of age, manner of death, dissection, and psychiatric diagnosis. PLoS One [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Jun 3];13(7). Available from: </pmc/articles/PMC6049916/>
 33. Torsvik A, Brattbakk HR, Trentani A, Holdhus R, Stansberg C, Bartz-Johannessen CA, et al. Patients with schizophrenia and bipolar disorder display a similar global gene expression signature in whole blood that reflects elevated proportion of immature neutrophil cells with association to lipid changes. Transl Psychiatry [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jun 3];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37147304/>
 34. Yang C, Hu G, Li Z, Wang Q, Wang X, Yuan C, et al. Differential gene expression in patients with subsyndromal symptomatic depression and major depressive disorder. PLoS One [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jun 3];12(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28333931/>
 35. Kong X, Wang C, Wu Q, Wang Z, Han Y, Teng J, et al. Screening and identification of key biomarkers of depression using bioinformatics. Sci Rep [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36914737/>
 36. Shen J, Xiao C, Qiao X, Zhu Q, Yan H, Pan J, et al. A diagnostic model based on bioinformatics and machine learning to differentiate bipolar disorder from schizophrenia and major depressive disorder. Schizophrenia (Heidelberg, Germany) [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Jul 20];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38355593/>
 37. Peng S, Zhou Y, Xiong L, Wang Q. Identification of novel targets and pathways to distinguish suicide dependent or independent on depression diagnosis. Sci Rep

- [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 20];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36781900/>
38. Chen ACH, Manz N, Tang Y, Rangaswamy M, Almasy L, Kuperman S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in corticotropin releasing hormone receptor 1 gene (CRHR1) are associated with quantitative trait of event-related potential and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 20];34(6):988–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374216/>
 39. Su H, Wang Z, Zhao M. Association between stress pathway gene (CRHR1 \ CRHBP) polymorphisms and heroin dependence. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jul 20];54:33–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29853227/>
 40. Holliday KL, Nicholl BI, Macfarlane GJ, Thomson W, Davies KA, McBeth J. Genetic variation in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis influences susceptibility to musculoskeletal pain: results from the EPIFUND study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Jul 20];69(3):556–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723618/>
 41. Enoch MA, Shen PH, Ducci F, Yuan Q, Liu J, White K V., et al. Common genetic origins for EEG, alcoholism and anxiety: the role of CRH-BP. *PLoS One* [Internet]. 2008 Oct 31 [cited 2024 Jul 20];3(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974851/>
 42. Levran O, Randesi M, Li Y, Rotrosen J, Ott J, Adelson M, et al. Drug addiction and stress-response genetic variability: association study in African Americans. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 20];78(4):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766650/>
 43. Mirkovic B, Cohen D, Laurent C, Lasfar M, Marguet C, Gerardin P. A case-control association study of 12 candidate genes and attempted suicide in French adolescents. *Int J Adolesc Med Health* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jul 20];32(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28902619/>
 44. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Dupont RT, Lou XY, Crews KM, et al. Association of specific haplotypes of neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 gene (NTRK2) with vulnerability to nicotine dependence in African-Americans and European-Americans. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Jul 20];61(1):48–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16713586/>
 45. Nobile B, Ramoz N, Jaussent I, Dubois J, Guillaume S, Gorwood P, et al. Polymorphisms of stress pathway genes and emergence of suicidal ideation at antidepressant treatment onset. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Jul 20];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32952155/>
 46. Jackson KJ, Chen X, Miles MF, Harenza J, Damaj MI. The neuropeptide galanin and variants in the GalR1 gene are associated with nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 20];36(11):2339–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796100/>
 47. Lori A, Tang Y, O’Malley S, Picciotto MR, Wu R, Conneely KN, et al. The galanin receptor 1 gene associates with tobacco craving in smokers seeking cessation treatment. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Jul 20];36(7):1412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430647/>
 48. AL-Eitan LN, Rababa’h DM, Alghamdi MA. Genetic susceptibility of opioid receptor genes polymorphism to drug addiction: A candidate-gene association study.

- BMC Psychiatry [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jul 20];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402148/>
49. Randesi M, Levran O, Van Den Brink W, Blanken P, Van Ree JM, Ott J, et al. Further evidence for the association of GAL, GALR1 and NPY1R variants with opioid dependence. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jul 20];21(13):903–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757697/>
 50. Chen ACH, Manz N, Tang Y, Rangaswamy M, Almasy L, Kuperman S, et al. Single-nucleotide polymorphisms in corticotropin releasing hormone receptor 1 gene (CRHR1) are associated with quantitative trait of event-related potential and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jun 4];34(6):988–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374216/>
 51. Enoch MA, Shen PH, Ducci F, Yuan Q, Liu J, White K V., et al. Common genetic origins for EEG, alcoholism and anxiety: the role of CRH-BP. *PLoS One* [Internet]. 2008 Oct 31 [cited 2024 Jun 4];3(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18974851/>
 52. Holliday KL, Nicholl BI, Macfarlane GJ, Thomson W, Davies KA, McBeth J. Genetic variation in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis influences susceptibility to musculoskeletal pain: results from the EPIFUND study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Jun 4];69(3):556–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723618/>
 53. Levran O, Randesi M, Li Y, Rotrosen J, Ott J, Adelson M, et al. Drug addiction and stress-response genetic variability: association study in African Americans. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 4];78(4):290–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766650/>
 54. Gold AB, Wileyto EP, Lori A, Conti D, Cubells JF, Lerman C. Pharmacogenetic association of the galanin receptor (GALR1) SNP rs2717162 with smoking cessation. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2012 Jun [cited 2024 Jun 4];37(7):1683–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22373943/>
 55. Lori A, Tang Y, O'Malley S, Picciotto MR, Wu R, Conneely KN, et al. The galanin receptor 1 gene associates with tobacco craving in smokers seeking cessation treatment. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Jun 4];36(7):1412–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430647/>
 56. Arias A, Feinn R, Kranzler HR. Association of an Asn40Asp (A118G) polymorphism in the μ -opioid receptor gene with substance dependence: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2006 Jul 27;83(3):262–8.
 57. LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: Potential implications for addictions. *Eur J Pharmacol*. 2000 Dec 27;410(2–3):249–68.
 58. Mague SD, Isiegas C, Huang P, Liu-Chen LY, Lerman C, Blendy JA. Mouse model of OPRM1 (A118G) polymorphism has sex-specific effects on drug-mediated behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 30;106(26):10847–52.
 59. Levran O, Randesi M, Li Y, Rotrosen J, Ott J, Adelson M, et al. Drug Addiction and Stress-Response Genetic Variability: Association Study in African Americans. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 4];78(4):290. Available from: </pmc/articles/PMC4065216/>
 60. Randesi M, Levran O, Van Den Brink W, Blanken P, Van Ree JM, Ott J, et al. Further evidence for the association of GAL, GALR1 and NPY1R variants with

- opioid dependence. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jun 4];21(13):903–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757697/>
61. Jiang T, Gradus JL, Rosellini AJ. Supervised Machine Learning: A Brief Primer. *Behav Ther* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 21];51(5):675–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800297/>
 62. Vázquez AL, Domenech Rodríguez MM, Barrett TS, Schwartz S, Amador Buenabad NG, Bustos Gamiño MN, et al. Innovative Identification of Substance Use Predictors: Machine Learning in a National Sample of Mexican Children. *Prev Sci* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jul 21];21(2):171–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960262/>
 63. Linthicum KP, Schafer KM, Ribeiro JD. Machine learning in suicide science: Applications and ethics. *Behavioral sciences & the law* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Jul 21];37(3):214–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30609102/>
 64. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet]. 2019 Dec 21 [cited 2024 Jul 21];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864346/>

ANEXOS

Frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes asociadas significativamente con los fenotipos evaluados

Tablas de anexos 1.0 – 2.0 Variantes asociadas con el SDM:

SNP: rs2717162 en SDM

Tabla de anexos 1.0 Frecuencias alélicas rs2717162 (SDM)

Frecuencias del alelo rs2717162 (n=294)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	368	0,63	190	0,59	178	0,66
C	220	0,37	130	0,41	90	0,34

Tabla de anexos 2.0 Frecuencias genotípicas rs2717162 (SDM)

Frecuencias del genotipo rs2717162 (n=305)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	39	0,13	25	0,16	14	0,1
T/C	142	0,48	80	0,5	62	0,46
T/T	113	0,38	55	0,34	58	0,43
N / A	11	---	5	---	6	---

Tablas de anexos 3.0 – 8.0 Variantes asociadas con el SDM, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162 en Mujeres con SDM

Tabla de anexos 3.0 Frecuencias alélicas rs2717162 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del alelo rs2717162 (n=175)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	208	0,59	99	0,56	109	0,63
C	142	0,41	77	0,44	65	0,37

Tabla de anexos 4.0 Frecuencias genotípicas rs2717162 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del genotipo rs2717162 (n=180)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	30	0,17	19	0,22	11	0,13
T/C	82	0,47	39	0,44	43	0,49
T/T	63	0,36	30	0,34	33	0,38
N / A	5	---	1	---	4	---

SNP: rs1875999 en Mujeres con SDM

Tabla de anexos 5.0 Frecuencias alélicas rs1875999 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del alelo rs1875999 (n=170)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C	231	0,68	117	0,73	114	0,63
T	109	0,32	43	0,27	66	0,37

Tabla de anexos 6.0 Frecuencias genotípicas rs1875999 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del genotipo rs1875999 (n=180)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	73	0,43	40	0,5	33	0,37
C/T	85	0,5	37	0,46	48	0,53
T/T	12	0,07	3	0,04	9	0,1
N / A	10	---	9	---	1	---

SNP: rs242937 en Mujeres con SDM

Tabla de anexos 7.0 Frecuencias alélicas rs242937 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del alelo rs242937 (n=172)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	235	0,68	103	0,62	132	0,74
A	109	0,32	63	0,38	46	0,26

Tabla de anexos 8.0 Frecuencias genotípicas rs242937 (Mujeres con SDM)

Frecuencias del genotipo rs242937 (n=180)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
A/A	20	0,12	11	0,13	9	0,1
G/A	69	0,4	41	0,49	28	0,31
G/G	83	0,48	31	0,37	52	0,58
N / A	8	---	6	---	2	---

Tablas de anexos 9.0 – 12.0 Variantes asociadas con el SDM, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs1799971 en Hombres con SDM

Tabla de anexos 9.0 Frecuencias alélicas rs1799971 (Hombres con SDM)

Frecuencias del alelo rs1799971 (n=116)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
A	196	0,84	111	0,8	85	0,9
G	36	0,16	27	0,2	9	0,1

Tabla de anexos 10.0 Frecuencias genotípicas rs1799971 (Hombres con SDM)

Frecuencias del genotipo rs1799971 (n=119)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
A/A	83	0,72	45	0,65	38	0,81
A/G	30	0,26	21	0,3	9	0,19
G/G	3	0,03	3	0,04	0	0
N / A	3	---	3	---	0	---

SNP: rs1040288 en Hombres con SDM

Tabla de anexos 11.0 Frecuencias alélicas rs1040288 (Hombres con SDM)

Frecuencias del alelo rs1040288 (n=113)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	134	0,59	91	0,67	43	0,48
C	92	0,41	45	0,33	47	0,52

Tabla de anexos 12.0 Frecuencias genotípicas rs1040288 (Hombres con SDM)

Frecuencias del genotipo rs1040288 (n=119)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	22	0,19	7	0,1	15	0,33
G/C	48	0,42	31	0,46	17	0,38
G/G	43	0,38	30	0,44	13	0,29
N / A	6	---	4	---	2	---

Tablas de anexos 13.0 – 16.0 Variantes asociadas con el TB, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs1875999 en Mujeres con TB

Tabla de anexos 13.0 Frecuencias alélicas rs1875999 (Mujeres con TB)

Frecuencias del alelo rs1875999 (n=143)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C	191	0,67	117	0,73	74	0,59
T	95	0,33	43	0,27	52	0,41

Tabla de anexos 14.0 Frecuencias genotípicas rs1875999 (Mujeres con TB)

Frecuencias del genotipo rs1875999 (n=153)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T/T	10	0,07	3	0,04	7	0,11
C/T	75	0,52	37	0,46	38	0,6
C/C	58	0,41	40	0,5	18	0,29
N / A	10	---	9	---	1	---

SNP: rs242937 en Mujeres con TB

Tabla de anexos 15.0 Frecuencias alélicas rs242937 (Mujeres con TB)

Frecuencias del alelo rs242937 (n=146)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	199	0,68	103	0,62	96	0,76
A	93	0,32	63	0,38	30	0,24

Tabla de anexos 16.0 Frecuencias genotípicas rs242937 (Mujeres con TB)

Frecuencias del genotipo rs242937 (n=153)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G/G	70	0,48	31	0,37	39	0,62
G/A	59	0,4	41	0,49	18	0,29
A/A	17	0,12	11	0,13	6	0,1
N / A	7	---	6	---	1	---

Tablas de anexos 17.0 – 20.0 Variantes asociadas con el TB, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs242937 en Hombres con TB

Tabla de anexos 17.0 Frecuencias alélicas rs242937 (Hombres con TB)

Frecuencias del alelo rs242937 (n=93)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	127	0,68	95	0,72	32	0,59
A	59	0,32	37	0,28	22	0,41

Tabla de anexos 18.0 Frecuencias genotípicas rs242937 (Hombres con TB)

Frecuencias del genotipo rs242937 (n=100)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G/G	41	0,44	32	0,48	9	0,33
G/A	45	0,48	31	0,47	14	0,52
A/A	7	0,08	3	0,05	4	0,15
N / A	7	---	6	---	1	---

SNP: rs1040288 Hombres con TB

Tabla de anexos 19.0 Frecuencias alélicas rs1040288 (Hombres con TB)

Frecuencias del alelo rs1040288 (n=95)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	115	0,61	91	0,67	24	0,44
C	75	0,39	45	0,33	30	0,56

Tabla de anexos 20.0 Frecuencias genotípicas rs1040288 (Hombres con TB)

Frecuencias del genotipo rs1040288 (n=100)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	16	0,17	7	0,1	9	0,33
G/C	43	0,45	31	0,46	12	0,44
G/G	36	0,38	30	0,44	6	0,22
N / A	5	---	4	---	1	---

Tablas de anexos 21.0 – 22.0 Variantes asociadas con el TB e Ideación Suicida:

SNP: rs1040288 en Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida

Tabla de anexos 21.0 Frecuencias alélicas rs1040288 (Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida)

Frecuencias del alelo rs1040288 (n=91)						
	Todos		I.S.=NO		I.S.=SI	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	101	0,55	32	0,59	69	0,54
C	81	0,45	22	0,41	59	0,46

Tabla de anexos 22.0 Frecuencias genotípicas rs1040288 (Pacientes con TB con y sin Ideación Suicida)

Frecuencias del genotipo rs1040288 (n=94)						
	Todos		I.S.=NO		I.S.=SI	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	19	0,21	3	0,11	16	0,25
G/C	43	0,47	16	0,59	27	0,42
G/G	29	0,32	8	0,3	21	0,33
N / A	3	---	1	---	2	---

Tablas de anexos 23.0 – 24.0 Variantes asociadas con el TDM:

SNP: rs2717162 en TDM

Tabla de anexos 23.0 Frecuencias alélicas rs2717162 (TDM)

Frecuencias del alelo rs2717162 (n=205)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	254	0,62	190	0,59	64	0,71
C	156	0,38	130	0,41	26	0,29

Tabla de anexos 24.0 Frecuencias genotípicas rs2717162 (TDM)

Frecuencias del genotipo rs2717162 (n=211)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	29	0,14	25	0,16	4	0,09
T/C	98	0,48	80	0,5	18	0,4
T/T	78	0,38	55	0,34	23	0,51
N / A	6	---	5	---	1	---

Tablas de anexos 25.0 – 26.0 Variantes asociadas con el TDM, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162 en Mujeres con TDM

Tabla de anexos 25.0 Frecuencias alélicas rs2717162 (Mujeres con TDM)

Frecuencias del alelo rs2717162 (n=115)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	140	0,61	99	0,56	41	0,76
C	90	0,39	77	0,44	13	0,24

Tabla de anexos 26.0 Frecuencias genotípicas rs2717162 (Mujeres con TDM)

Frecuencias del genotipo rs2717162 (n=116)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	21	0,18	19	0,22	2	0,07
T/C	48	0,42	39	0,44	9	0,33
T/T	46	0,4	30	0,34	16	0,59
N / A	1	---	1	---	0	---

Tablas de anexos 27.0 – 30.0 Variantes asociadas con el TDM, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs1799971 en Hombres con TDM

Tabla de anexos 27.0 Frecuencias alélicas rs1799971 (Hombres con TDM)

Frecuencias del alelo rs1799971 (n=88)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
A	147	0,84	111	0,8	36	0,95
G	29	0,16	27	0,2	2	0,05

Tabla de anexos 28.0 Frecuencias genotípicas rs1799971 (Hombres con TDM)

Frecuencias del genotipo rs1799971 (n=91)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
A/A	62	0,7	45	0,65	17	0,89
A/G	23	0,26	21	0,3	2	0,11
G/G	3	0,03	3	0,04	0	0
N / A	3	---	3	---	0	---

SNP: rs1040288 en Hombres con TDM

Tabla de anexos 29.0 Frecuencias alélicas rs1040288 (Hombres con TDM)

Frecuencias del alelo rs1040288 (n=86)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
G	110	0,64	91	0,67	19	0,53
C	62	0,36	45	0,33	17	0,47

Tabla de anexos 30.0 Frecuencias genotípicas rs1040288 (Hombres con TDM)

Frecuencias del genotipo rs1040288 (n=91)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=PACIENTE	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	13	0,15	7	0,1	6	0,33
G/C	36	0,42	31	0,46	5	0,28
G/G	37	0,43	30	0,44	7	0,39
N / A	5	---	4	---	1	---

Tablas de anexos 31.0 – 32.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado:

SNP: rs2282018 en Suicidio Consumado

Tabla de anexos 31.0 Frecuencias alélicas rs2282018 (Suicidio Consumado)

Frecuencias del alelo rs2282018 (n=336)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	552	0,82	260	0,83	292	0,81
C	120	0,18	52	0,17	68	0,19

Tabla de anexos 32.0 Frecuencias genotípicas rs2282018 (Suicidio Consumado)

Frecuencias del genotipo rs2282018 (n=357)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T/T	226	0,67	112	0,72	114	0,63
T/C	100	0,3	36	0,23	64	0,36
C/C	10	0,03	8	0,05	2	0,01
N / A	21	---	9	---	12	---

Tablas de anexos 33.0 – 34.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado, estratificado por sexo (FEMENINO):

SNP: rs2717162 en Suicidio Consumado en Mujeres

Tabla de anexos 33.0 Frecuencias alélicas rs2717162 (Suicidio Consumado en Mujeres)

Frecuencias del alelo rs2717162 (n=118)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	144	0,61	99	0,56	45	0,75
C	92	0,39	77	0,44	15	0,25

Tabla de anexos 34.0 Frecuencias genotípicas rs2717162 (Suicidio Consumado en Mujeres)

Frecuencias del genotipo rs2717162 (n=123)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
C/C	22	0,19	19	0,22	3	0.1
T/C	48	0,41	39	0,44	9	0.3
T/T	48	0,41	30	0,34	18	0,6
N / A	5	---	1	---	4	---

Tablas de anexos 35.0 – 36.0 Variantes asociadas con el Suicidio Consumado, estratificado por sexo (MASCULINO):

SNP: rs2282018 en Suicidio Consumado en Hombres

Tabla de anexos 35.0 Frecuencias alélicas rs2282018 (Suicidio Consumado en Hombres)

Frecuencias del alelo rs2282018 (n=213)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
alelo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T	355	0,83	113	0,87	242	0,82
C	71	0,17	17	0,13	54	0,18

Tabla de anexos 36.0 Frecuencias genotípicas rs2282018 (Suicidio Consumado en Hombres)

Frecuencias del genotipo rs2282018 (n=228)						
	Todos		GRUPO=CONTROL		GRUPO=SUICIDIO	
Genotipo	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción	Conteo	Proporción
T/T	146	0,69	50	0,77	96	0,65
T/C	63	0.3	13	0,2	50	0,34
C/C	4	0,02	2	0,03	2	0,01
N / A	15	---	7	---	8	---