

Asociación de la variante genética 5HTTLPR/rs25531 con depresión en una cohorte de pacientes de atención primaria

Paola Lagos-Muñoz¹, Benjamín Vicente^{2,3}, Kristin Schmidt^{2,3}, Alejandra Guzmán-Castillo^{4,5}, Ximena Macaya^{3,6}, Esteban Moraga², Juan Luis-Castillo^{3,4,7}, Romina Rojas-Ponce^{1,3,4,a*}.

Association of the 5HTTLPR/rs25531 Genetic Variant with Depression in a Cohort of Primary Care Patients

RESUMEN

La serotonina desempeña un papel central en la regulación del estado de ánimo y en el desarrollo de trastornos depresivos. El transportador de serotonina, el principal regulador de los niveles de serotonina, presenta variantes genéticas que afectan su funcionalidad. **Objetivo:** Estudiar si los polimorfismos funcionales bi-alélico 5-HTTLPR o tri-alélico 5-HTTLPR/rs25531 en el gen transportador de serotonina se asocian con el diagnóstico de depresión. **Material y métodos:** Se aplicó la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI-10), junto a cuestionarios sociodemográfico y psicosocial a 969 consultantes de centros de atención primaria con edades comprendidas entre 18 y 75 años para establecer el diagnóstico de depresión. Se obtuvo una muestra de saliva para extracción de ADN y análisis genéticos. **Resultados:** No se encontró asociación entre el diagnóstico de depresión en los últimos 12 meses y los genotipos de riesgo agrupados para el 5HTTLPR o 5-HTTLPR/rs25531. De las variables sociodemográficas, el sexo femenino y el aumento de distintas formas de violencia vividas en la infancia resultaron ser predictores de depresión en la muestra estudiada. **Conclusiones:** En este estudio, los polimorfismos 5HTTLPR/rs25531 independiente del análisis bi o tri-alelico realizado, no resultaron ser factores de riesgo para depresión. A su vez, corroboramos que el sexo femenino y los eventos traumáticos en la infancia están asociados con un mayor riesgo de desarrollar un episodio depresivo mayor.

Palabras clave: Depresión; Marcadores Genéticos; Serotonina.

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

³Programa Neurociencias, Psiquiatría y Salud Mental (NEPSAM), Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁴Programa Doctorado Salud Mental, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁵Departamento de Ciencias Básicas y Morfología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.

⁶Facultad de Odontología, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

⁷Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

^aPhD.

*Correspondencia: Romina Rojas P. / romrojas@udec.cl

Departamento de Farmacología Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Concepción.

Estudio financiado por el Proyecto VRID Asociativo N°218.032.000-1

Recibido: 10 de agosto de 2023.

Aceptado: 01 de agosto de 2024.

ABSTRACT

*Serotonin plays a central role in mood regulation and the development of depressive disorders. The serotonin transporter, the primary regulator of serotonin levels, presents genetic variants that affect its functionality. **Aim:** To study whether functional bi-allelic 5-HTTLPR or tri-allelic 5-HTTLPR/rs25531 polymorphisms in the serotonin transporter gene are associated with the diagnosis of depression.*

***Methods:** The Composite International Diagnostic Interview (CIDI-10) and sociodemographic and psychosocial questionnaires were applied to 969 primary care center patients aged 18 to 75 years to establish the diagnosis of depression. A saliva sample was obtained for DNA extraction and genetic analysis. **Results:** No association was found between the diagnosis of depression in the last 12 months and risk genotypes grouped for 5HTTLPR or 5-HTTLPR/rs25531. Of the sociodemographic variables, female sex and the number of different forms of violence experienced in childhood proved to be predictors of depression in the sample studied. **Conclusions:** In this study, 5HTTLPR/rs25531 polymorphisms, independent of the bi- or tri-allelic analysis performed, did not prove to be risk factors for depression. In turn, we corroborated that female sex and childhood traumatic events are associated with an increased risk of developing a major depressive episode.*

***Keywords:** Depression; Genetic Markers; Serotonin.*

En las últimas décadas, se han propuesto diferentes genes de riesgo para el episodio depresivo mayor (EDM), establecidos en base a polimorfismos que presentan en su secuencia génica, pero los resultados no son concluyentes. Entre los hallazgos más replicados está la asociación descrita entre la variabilidad en la región promotora del gen del transportador de serotonina (5-HTTLPR) y un mayor riesgo para la ansiedad y la depresión^{1,2,3,4}. El transportador de serotonina (5-HTT) codificado por SLC6A4 (familia de transportadores de solutos 6, miembro 4), se encuentra en la membrana plasmática y transporta el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) desde la hendidura sináptica hacia las neuronas presinápticas para reciclarlo, poniendo así, fin a su acción^{5,6}. Desempeña un papel clave

en la neurotransmisión serotoninérgica, ya que su producto proteico es el blanco terapéutico para la mayoría de los fármacos antidepresivos.

El 5-HTTLPR está situado en el cromosoma humano 17q11.2, este polimorfismo es bi-alélico con una inserción/delección de 44 pb que flanquea la región promotora 5' del gen que da lugar a dos alelos diferentes: un alelo largo (Long, L), que contiene la inserción, y un alelo corto (Short, S), que contienen la delección^{3,6,7}. Los estudios de genética poblacional han demostrado que la presencia del alelo S disminuye la eficiencia transcripcional de SLC6A4, lo que resulta en una menor unión de 5-HT al 5-HTT y su captación⁸. En consecuencia, esta alteración genética puede aumentar el riesgo de susceptibilidad a trastornos psiquiátricos, como el EDM⁸. En el año 2015,

estudiamos la asociación entre las variantes 5-HTTLPR y uMAOA en genes candidatos, factores psicosociales y el riesgo de depresión en una cohorte de consultantes de atención primaria, y a pesar de la fuerte plausibilidad biológica, de la relación entre 5-HTTLPR y el riesgo de depresión, nosotros no detectamos tal asociación. Sin embargo, confirmamos que el maltrato psicológico y la presencia de dos o más eventos vitales son factores de riesgo de depresión⁹. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs25531 y rs25532, que se refieren al mismo cambio de nucleótido (A/G) ubicado dentro de la región promotora 5-HTTLPR, introducen una nueva variación en la frecuencia alélica y contribuye a la alteración de la función proteica¹⁰. El SNP rs25531 modifica el alelo L, dando lugar a un polimorfismo tri-alélico 5-HTTLPR/rs25531 (S, La, Lg), el alelo La con un alto nivel de expresión y Lg con baja expresión, equivalente al alelo S. El cambio A/G influye en la funcionalidad del regulador transcripcional AP2 (proteína de activación 2), que actúa como activador o represor de la transcripción. En los alelos S, y Lg, este SNP crea un sitio de unión a AP2 que ejerce una función represiva sobre la actividad del promotor SLC6A4, suprimiendo la transcripción del gen^{10,11,12}. Por lo tanto, el patrón de expresión definido por el polimorfismo tri-alélico, difiere del polimorfismo bi-alélico. Interpretación que puede influir en la detección de asociaciones entre los alelos de riesgo y depresión. Como el SNP rs25531 puede estar presente en el 5-HTTLPR, agrupamos los genotipos siguiendo la clasificación de Tatham et al.¹³ el grupo L'L' representa a sujetos con genotipo La/La; L'S' representa a sujetos cuyo genotipo presenta al menos un alelo largo y de transcripción eficiente (La/Lg o La/S); y S'S' representa a sujetos que presentan en su genotipo dos alelos con baja eficiencia transcripcional (S/S o Lg/S).

El objetivo del presente trabajo es identificar cambios en la posible asociación entre los genotipos de riesgo de las variantes 5HTTLPR/rs25531 en el gen SLC6A4, bajo la mirada bi o tri-alelica y la depresión detectada en una muestra aleatoria de consultantes de centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile.

Material y Método

Diseño del estudio

Corresponde a un estudio de cohorte, prospectivo cuyo muestreo sistemático, fue estratificado por edad y género con evaluaciones en línea base, y doce meses, realizado en una muestra de 2.832 pacientes entre 18 y 75 años atendidos en 10 centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile.

Participantes

Los participantes fueron 2.832 adultos del proyecto PREDICT-FONDEF, que se sometieron a varios seguimientos, de los cuales 1.602 aportaron muestras para el análisis genético, de estos se obtuvo la genotipificación para las variantes 5-HTTLPR/rs25531 de 969 personas (Figura 1).

En la primera entrevista se solicitó la participación en el estudio, expresada a través de la firma de un formulario de consentimiento informado. La Universidad de Concepción evaluó los aspectos éticos de este nuevo estudio para su aprobación final. Entrevistadores previamente entrenados recogieron la información de los pacientes en sus domicilios y tomaron una muestra de saliva para el análisis genético. Los criterios de exclusión para todos los centros incluyeron la inhabilidad para entender el idioma local, la presencia de psicosis, demencia y/o de una enfermedad física incapacitante.

Extracción de ADN

El ADN genómico fue aislado desde muestras de saliva de los participantes del estudio. La muestra biológica se colectó utilizando el kit ORAGENE (DNA Genotek, Canadá). La extracción del ADN genómico se realizó siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. La presencia de ADN intacto de alto peso molecular se confirmó mediante electroforesis en gel y se cuantificó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 8000 (NanoDrop, ThermoFisher, Melbourne, Australia).

Genotipificación de 5HTTLPR

El genotipado de 5-HTTLPR para alelos cortos y largos se realizó mediante PCR⁹. Estos alelos se amplificaron con los siguientes partidores: sentido

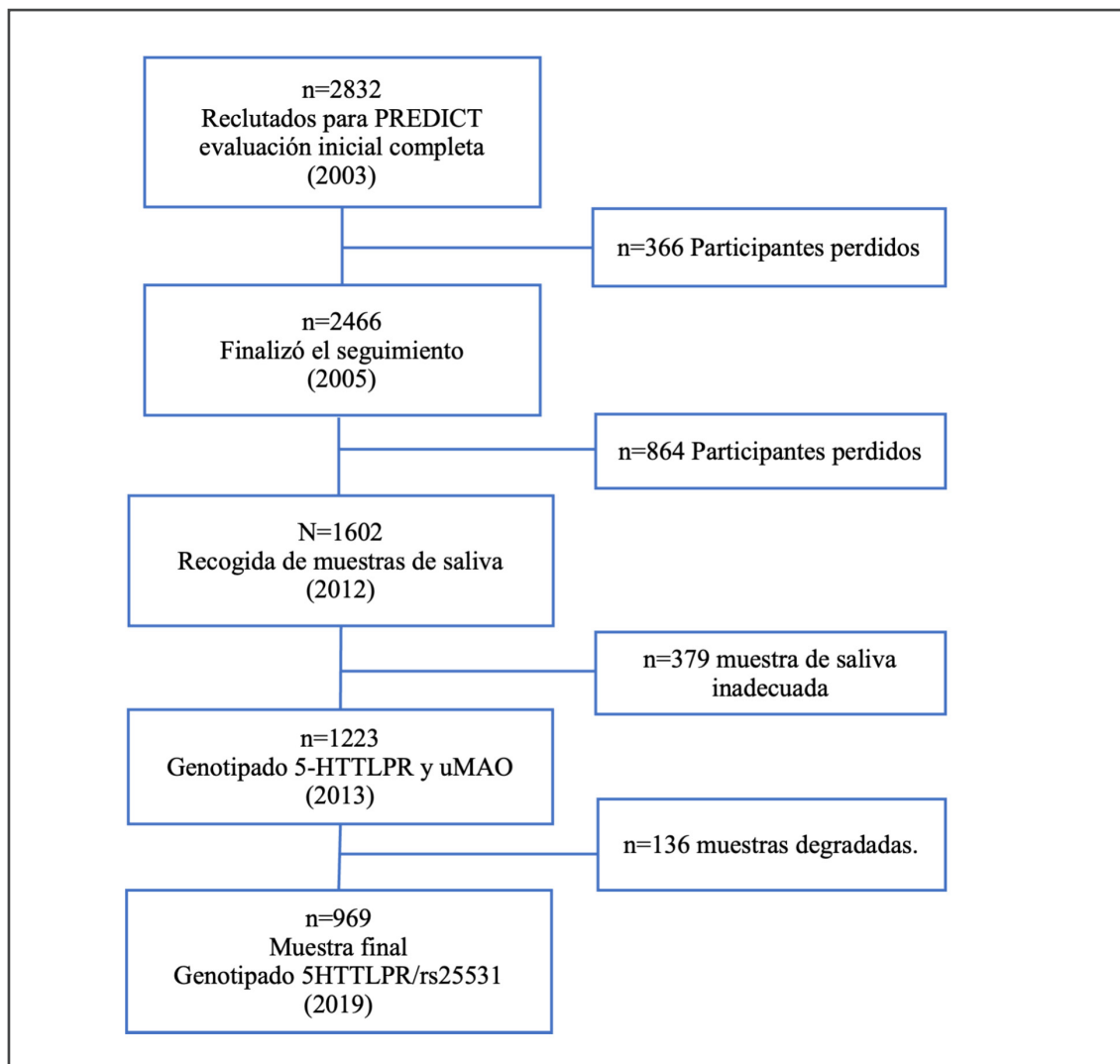


Figura 1: Diagrama de participantes reclutados y perdidos durante la fase de seguimiento.

F1 (5'-TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCG-3'), y antisentido R1 (5'-TGGGGTTGCAGGGGA-GATCCTG-3'). Específicamente, estos partidores producen un producto de 469 pb para el alelo corto y un producto de 512 pb para el alelo largo. Para identificar la presencia del SNP rs25531 (G/A) se llevó a cabo digestión

de los fragmentos de la PCR con la enzima de restricción MspI I (New England Biolab, MA, EE.UU.). Como resultado, se obtienen los patrones de corte Sa: 469 pb, Sg: 402 pb y 67 pb, La: 512 pb y Lg: 402 y 110 pb. Por último, estos fragmentos fueron visualizados en gel de agarosa al 3%.

Variables

Se recogió información sobre siete factores de riesgo psicosociales y el EDM, además de la identificación de polimorfismos en el gen SLC6A4, para llevar a cabo modelos de regresiones logísticas. La principal medida de resultado fue la incidencia de depresión mayor a los 12 meses de la evaluación basal, que se evaluó usando la sección correspondiente del Composite International Diagnostic Interview (CIDI-10).

Los factores psicosociales se recogieron usando cuestionarios aplicados a los sujetos en entrevistas individuales. Los factores considerados fueron edad, sexo, nivel educacional, antecedentes de maltrato psicológico, físico y sexual, estas fueron variables sugeridas por la literatura e incluidas en el estudio PREDICT.

Análisis estadístico

Los análisis se realizaron en software estadístico R (R 2.15.2.)¹⁴. La normalidad de las distribuciones de la muestra, fueron evaluadas usando métodos gráficos y test de Kolmogorov-Smirnov. Para los análisis descriptivos se usaron promedios y desviación estándar para las variables numéricas, mientras que las variables categóricas fueron presentadas mediante frecuencia absoluta y relativa. Para estudiar las diferencias entre grupos se usaron pruebas de chi cuadrado de independencia para las variables categóricas y t de Student para las variables continuas.

Modelos de regresión

Se examinaron las asociaciones independientes entre los predictores genéticos y el riesgo de trastorno depresivo utilizando razones de probabilidad e intervalos de confianza del 95 % calculados mediante análisis de regresión logística. Para probar la asociación entre todas las variables (genéticas y psicosociales) y el riesgo de trastorno depresivo mayor, se realizaron una serie de análisis de regresión logística multivariados. Todas las evaluaciones de significancia estadística se basan en pruebas bilaterales que utilizan el nivel de significancia del 5%.

Resultados

Descriptivos de la muestra

Las características sociodemográficas y las variables analizadas se presentan en la tabla 1. En su mayoría, la muestra está constituida por mujeres 77,7% (754), los hombres representaron el 22,3% (216); el nivel de escolaridad más frecuentemente alcanzado fue educación media con 45,2% (553). En el total de la muestra, el polimorfismo 5-HTTLPR presenta una frecuencia de 81,6% (792) para el alelo corto (S) y de 18,4% (178) para el alelo largo (L). En relación con la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas para la agrupación bi-alélica (5-HTTLPR: LL, SL, SS) o tri-alélica (5-HTTLPR/rs25531: L'L', L'S', S'S') no se detectaron diferencias significativas con el diagnóstico de depresión a los 12 meses. Las variables sociodemográficas y la presencia de este diagnóstico, mostraron diferencias significativas en sexo biológico ($p < 0.001$) y en el número de distintas formas de violencia vividas en la infancia ($p = 0.031$).

Asociación entre variables y depresión

Los resultados de los análisis de la regresión logística simple y ajustada para establecer asociación entre depresión y la presencia o ausencia de variables psicosociales y genéticas se presentan en la tabla 2 y tabla 3. Para las variables evaluadas: edad, estado civil, ser padre o madre, situación laboral, nivel de escolaridad y las frecuencias de los alelos L o S del 5-HTTLPR bi-alélico ($OR = 0.73$, $IC95\% = 0.30-1.55$, $p = 0.450$), no se detectó una asociación significativa con el diagnóstico de depresión en los últimos 12 meses (Tabla 2).

Este resultado se mantiene al evaluar los genotipos agrupados (S'S', L'S', L'L') para la forma tri-alélica (S, La, Lg) de 5-HTTLPR/rs25531 (Tabla 3). En relación a las variables de ajuste de estos modelos, se puede destacar la asociación inversa del sexo masculino con el haber tenido un diagnóstico de depresión en los últimos 12 meses ($ORa = 0.08$, $IC95\% = 0.00-0.30$, $p = 0.014$) y la asociación directa del número de formas distintas de violencias vividas en la infancia ($ORa = 1.36$, $IC95\% = 1.03-1.79$, $p = 0.025$); ambas estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 1. Características sociodemográficas y genotipificación 5-HTTLPR/rs25132 del total de la muestra en base al diagnóstico nuevo de depresión simple en los últimos 12 meses.

Variables ^b	Diagnóstico nuevo de Depresión en los últimos 12 meses ^a			p
	Total (N= 969)	No (n= 920)	Sí (n= 49)	
Sexo, n (%)				<0.001
Femenino	753 (77.7)	705 (76.6)	48 (98.0)	
Masculino	216 (22.3)	215 (23.4)	1 (2.0)	
Edad, promedio (DE)	56.4 (16.4)	56.5 (16.4)	56.1 (15.7)	0.874
Categorías de Edad, n (%)				0.924
18-24 años	13 (1.3)	12 (1.3)	1 (2.0)	
25-34 años	109 (11.2)	104 (11.3)	5 (10.2)	
35-44 años	111 (11.5)	106 (11.5)	5 (10.2)	
45-54 años	209 (21.6)	197 (21.4)	12 (24.5)	
55-64 años	192 (19.8)	184 (20.0)	8 (16.3)	
65 años o más	335 (34.6)	317 (34.5)	18 (36.7)	
Estado civil, n (%)				0.411
Casado	488 (50.4)	467 (50.8)	21 (42.9)	
Viudo	170 (17.5)	160 (17.4)	10 (20.4)	
Separado/Divorciado	103 (10.6)	94 (10.2)	9 (18.4)	
Soltero	144 (14.9)	138 (15.0)	6 (12.2)	
Conviviendo	64 (6.6)	61 (6.6)	3 (6.1)	
Número de Hijos, promedio (DE)	2.8 (1.8)	2.8 (1.8)	3.0 (1.7)	0.368
Ser padre o madre, n (%)				1.000
Padre/Madre	874 (90.2)	829 (90.1)	45 (91.8)	
Sin hijos	95 (9.8)	91 (9.9)	4 (8.2)	
Meses de trabajo en el último año, promedio (DE)	4.6 (5.6)	4.6 (5.6)	3.2 (4.9)	0.069
Se encuentra trabajando actualmente, n (%)				0.176
No	598 (61.7)	563 (61.2)	35 (71.4)	
Sí	371 (38.3)	357 (38.8)	14 (28.6)	

...continuación tabla 1.

Variables ^b	Diagnóstico nuevo de Depresión en los últimos 12 meses ^a			p
	Total (N= 969)	No (n= 920)	Sí (n= 49)	
Educación, n (%)				0.959
Básica o menos	359 (37.0)	341 (37.1)	18 (36.7)	
Media	464 (47.9)	441 (47.9)	23 (46.9)	
Superior	146 (15.1)	138 (15.0)	8 (16.3)	
Número de formas de violencia vividas en la infancia, n (%)				0.031
0	511 (52.7)	492 (53.5)	19 (38.8)	
1	200 (20.6)	192 (20.9)	8 (16.3)	
2	194 (20.0)	177 (19.2)	17 (34.7)	
3	64 (6.6)	59 (6.4)	5 (10.2)	
Frecuencia alélica 5HTTLPR, n (%)				0.571
Corto (S)	791 (81.6)	749 (81.4)	42 (85.7)	
Largo (L)	178 (18.4)	171 (18.6)	7 (14.3)	
Genotipificación 5HTTLPR/rs25531, n (%)				0.966
La/La	156 (16.1)	149 (16.2)	7 (14.3)	
La/Lg	22 (2.3)	22 (2.4)	0 (0.0)	
S/La	442 (45.6)	418 (45.4)	24 (49.0)	
S/Lg	27 (2.8)	26 (2.8)	1 (2.0)	
S/S	322 (33.2)	305 (33.2)	17 (34.7)	
Genotipificación 5HTTLPR/rs25531 Trialélica, n (%)				0.960
L'/L'	156 (16.1)	149 (16.2)	7 (14.3)	
L'/S'	464 (47.9)	440 (47.8)	24 (49.0)	
S'/S'	349 (36.0)	331 (36.0)	18 (36.7)	

^afrecuencias absolutas y relativas en base a la columna.^bfrecuencias absolutas y relativas en base a las filas.

L'/S' = S/La + La/Lg, alelos con eficiencia transcripcional moderada.

S'/S' = S/Lg + S/S, representa dos alelos con baja eficiencia transcripcional.

L'/L' = La/La, alelo de transcripción eficiente.

Tabla 2. Regresión logística simple y múltiple de haber tenido un cuadro de depresión simple en los últimos 12 meses en base a genotipificación bi-alélica*.

	OR	ORa
Genotipificación 5-HTTLPR		
Corto	—	—
Largo	0.73 (0.30-1.55, p= 0.450)	0.75 (0.30-1.62, p= 0.502)
Sexo		
Femenino	—	—
Masculino	0.07 (0.00-0.31, p= 0.008)	0.08 (0.00-0.39, p= 0.015)
Edad	1.00 (0.98-1.02, p= 0.874)	1.00 (0.97-1.02, p= 0.729)
Estado civil		
Casado/Conviviendo	—	—
Separado/Divorciado/Viudo	1.65 (0.88-3.05, p= 0.115)	1.58 (0.79-3.10, p= 0.189)
Soltero	0.96 (0.35-2.24, p= 0.924)	0.95 (0.31-2.51, p= 0.920)
Ser padre o madre		
Padre/Madre	—	—
Sin hijos	0.81 (0.24-2.05, p= 0.692)	1.16 (0.30-3.54, p= 0.815)
Se encuentra trabajando actualmente		
No	—	—
Sí	0.63 (0.32-1.16, p= 0.154)	0.69 (0.33-1.40, p= 0.314)
Educación		
Media	—	—
Básica o menos	1.01 (0.53-1.90, p= 0.970)	0.83 (0.40-1.73, p= 0.623)
Superior	1.11 (0.46-2.44, p= 0.802)	1.23 (0.49-2.85, p= 0.637)
Violencias_infancias	1.43 (1.09-1.87, p= 0.009)	1.37 (1.04-1.79, p= 0.025)

OR, regresión logística simple.

ORa. Regresión logística múltiple o ajustada.

*Prueba H&L= Chi-sq(8) 9.71 (p= 0.286)

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo identificar asociación entre los genotipos de riesgo de las variantes 5-HTTLPR/rs25531 en el gen SLC6A4, bajo el análisis bi o tri-alélico y el diagnóstico de

depresión en una muestra aleatoria de consultantes de centros de atención primaria de la Provincia de Concepción, Chile.

Los principales hallazgos fueron los siguientes: No hubo diferencias estadísticamente significativas

Tabla 3. Regresión logística simple y múltiple de haber tenido un cuadro de depresión simple en los últimos 12 meses en base a genotipificación tri-alelica*.

	OR	ORa
Genotipificación 5HTTLPR/rs25531		
S'/S'	—	—
L'/L'	0.86 (0.33-2.03, p= 0.748)	0.87 (0.33-2.07, p= 0.763)
L'/S'	1.00 (0.54-1.90, p= 0.992)	0.94 (0.50-1.81, p= 0.851)
Sexo		
Femenino	—	—
Masculino	0.07 (0.00-0.31, p= 0.008)	0.08 (0.00-0.39, p= 0.014)
Edad	1.00 (0.98-1.02, p= 0.874)	1.00 (0.97-1.02, p= 0.739)
Estado civil		
Casado/Conviviendo	—	—
Separado/Divorciado/Viudo	1.65 (0.88-3.05, p= 0.115)	1.59 (0.80-3.13, p= 0.182)
Soltero	0.96 (0.35-2.24, p= 0.924)	0.95 (0.31-2.53, p= 0.927)
Ser padre o madre		
Padre/Madre	—	—
Sin hijos	0.81 (0.24-2.05, p= 0.692)	1.16 (0.30-3.55, p= 0.811)
Se encuentra trabajando actualmente		
No	—	—
Sí	0.63 (0.32-1.16, p= 0.154)	0.69 (0.33-1.40, p= 0.314)
Educación		
Media	—	—
Básica o menos	1.01 (0.53-1.90, p= 0.970)	0.83 (0.39-1.73, p= 0.614)
Superior	1.11 (0.46-2.44, p= 0.802)	1.24 (0.49-2.86, p= 0.631)
Violencias_infancias	1.43 (1.09-1.87, p= 0.009)	1.36 (1.03-1.79, p= 0.025)

L'/S'= S/La + La/Lg, alelos con eficiencia transcripcional moderada.

S'/S'= S/Lg + S/S, representa dos alelos con baja eficiencia transcripcional

L'/L'= La/La, alelo de transcripción eficiente

*Prueba H&L= Chi-sq(8) 9.36 (p= 0.313)

en la frecuencia de alelos y genotipos para el análisis de 5-HTTLPR o 5-HTTLPR/rs25531 y el diagnóstico de depresión. Sin embargo, se detectó que el sexo femenino y un aumento en el número de eventos violentos vividos en la infancia son

predictores de riesgo de la patología depresiva en la muestra analizada.

Hasta la fecha, varios estudios de asociación genética han examinado el papel de 5-HTTLPR en la mediación de la vulnerabilidad a la enfermedad

neuropsiquiátrica^{15,16,17,18}. Dado que las variantes 5-HTTLPR/rs25531 en el promotor del 5-HTT, determina de manera más eficaz los niveles de eficiencia transcripcional *in vitro*, los resultados basados en la interpretación bi-alélica (alelo S o L) de 5-HTTLPR podrían cambiar al considerar la presencia del SNP rs25531. Desde el punto de vista metodológico, la forma trí-alelica (S, La, Lg) requirió agrupar genotipos en base a la presencia o ausencia de alelos de alta, moderada o baja actividad transcripcional, respectivamente (L'L= La/La; L'S= La/Lg o La/S; S'S= SS o Lg/S). Aun así, con este nuevo enfoque, la distribución y frecuencias alélicas y genotípicas no mostró cambios con respecto a los resultados previamente publicados⁹.

En la actualidad, no debemos olvidar que las variantes genéticas cambian según la población estudiada. En general, el alelo S está presente en el 42% de los caucásicos y en el 79% de los asiáticos, mientras que el alelo L es mucho más frecuente en las poblaciones occidentales que en las asiáticas¹⁰. Un estudio de población caucásica con 46 pacientes con EDM ha demostrado que el alelo 5-HTTLPR-S estaría asociado con el mayor riesgo de depresión al afectar negativamente la tasa de recaptación de serotonina¹³. Mientras que un estudio en Brasil, describió el alelo S como el más frecuente en su muestra¹⁹, en población asiática, se observó que más del 60% de los sujetos con EDM tenían el alelo S presente²⁰. A diferencia de lo descrito y en concordancia con el reciente estudio de Kao et al.²¹, nosotros no encontramos correlación entre el alelo 5-HTTLPR-S y el riesgo de desarrollar depresión, pero su frecuencia es más alta en este grupo. En la variante 5-HTTLPR/rs25531, el genotipo agrupado heterocigoto L'S fue el más frecuente en la muestra evaluada. Según Sun, et al.²², los individuos heterocigotos (SL) para 5-HTTLPR, tienen una probabilidad estadísticamente mayor de desarrollar depresión (OR = 1,42, p= 0,02) que aquellos con genotipo homocigoto. Se encontraron resultados similares en poblaciones turcas²³, mexicanas²⁴ e indias²⁵.

La interacción gen-ambiente, hoy es materia de interés en el ámbito de la psiquiatría. Estudios han vinculado al alelo 5-HTTLPR-S con un riesgo

elevado de depresión, solo en individuos estresados^{26,27}; observable en situaciones limitadas y en un tamaño modesto de la muestra^{26,28}. Por otro lado, la aumentada actividad transcripcional del alelo L se considera protector contra la depresión, sin embargo, se ha asociado con suicidio, dependencia a nicotina y trastorno por déficit de atención con hiperactividad^{28,29}. En nuestro estudio el aumento de eventos de violencia en la infancia, por sí mismo muestra ser un factor de riesgo para el episodio depresivo. Un estudio que evaluó las expresiones faciales en pacientes depresivos en un contexto de polimorfismo genético 5-HTTLPR/rs25531 y trauma infantil, encontró que más del 60 % de la muestra no tenía trauma en la infancia, lo que puede verse como un factor de confusión, ya que la información se obtuvo por autoinforme. Sin embargo, los pacientes con genotipo S/Lg deprimidos con trauma infantil, en comparación con aquellos con genotipo La/La, evitaron expresiones faciales tristes, incluso después de controlar sus síntomas depresivos y de ansiedad. Por otra parte, el grupo heterocigoto S/Lg tenía menos resiliencia emocional y psicológica que el grupo homocigoto La/La; es decir, eran menos capaces de lidiar con sus problemas, superar obstáculos y resistir la presión, ya sea emocional o psicológica³⁰. Otros estudios también han confirmado la ausencia de asociación estadística entre 5-HTTLPR y el trauma infantil^{13,23,31}. Entre estos, el estudio de Özçürümez, et al. a pesar de no detectar interacción entre el trauma infantil y 5-HTTLPR en pacientes con EDM (p= 0,28), los portadores de alelo S mostraron un mayor riesgo de desarrollar síntomas depresivos en respuesta a la adversidad en la infancia que individuos con alelo L²³, corroborando otros estudios similares^{27,32}. Se cree que el riesgo de desarrollar depresión depende de la cantidad de adversidad que se sufre en la infancia. Esta hipótesis se ha reafirmado con estudios epidemiológicos³³ que establecen que las personas que sufren abusos en la infancia tienen el doble de probabilidad de desarrollar depresión³⁰ y coincide con los resultados mostrados en este estudio, que destacan el aumento en el número de eventos adversos como un factor de riesgo para depresión.

Las limitaciones del estudio están dadas por la naturaleza del mismo, basado en genes candidatos. Al centrarnos solo en un par de variantes en un gen particular, no consideramos el peso de otros polimorfismos de efecto moderado o pequeño, presentes en otros genes dejando fuera el estudio de interacciones entre genes y genes-ambiente.

Finalmente, aunque nuestro estudio basado en el abordaje bi- o tri-alélico de las variantes 5HTTLPR/rs25531 no hizo diferencia en la ausencia de asociación con depresión, comprobamos que un aumento en el número de eventos de violencia en la infancia se asocia con la presencia de episodio depresivo, mientras que el género masculino actúa como un factor protector.

Referencias

1. Cervilla JA, Rivera M, Molina E, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno B, et al. The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: The PREDICT-gene study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006; 141B(8): 912-917.
2. Gutierrez B, Arranz MJ, Collier DA, Valles V, Guilmant R, Bertranpetit J, et al. Serotonin transporter gene and risk for bipolar affective disorder: An association study in Spanish population. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(11): 843-847.
3. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996; 274(5292): 1527-1531.
4. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(8): 772-785.
5. Chen FX, Chen XS, Guo JC, Zheng BA, Guo M. Serotonin transporter-linked polymorphic region genotypes in relation to stress conditions among patients with papillary thyroid carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(3): 968-977.
6. NCBI SLC6A4 Solute Carrier Family 6 Member 4 [Homo Sapiens (Human)]. Gen ID: 6532. Available from: Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6532>.
7. Ming Q, Zhang Y, Yi J, Wang X, Zhu X, Yao S. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: A multiwave longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 248.
8. Palma-Gudiel H, Fañanás L. An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and 5-HTTLPR. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 72: 190-209.
9. Rojas R, Vicente B, Saldivia S, Melipillan R, Aedo C, Hormazabal N, et al. [Association between serotonin transporter and monoamine oxidase A gene polymorphisms and depression]. *Rev Med Chil*. 2015; 143(10): 1252-1259.
10. Iurescia S, Seripa D, Rinaldi M. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: A Closer Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. *Mol Neurobiol*. 2016; 53(8): 5510-5526.
11. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet*. 2006; 78(5): 815-826.
12. Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2005; 58(5): 374-381.
13. Tatham EL, Ramasubbu R, Gaxiola-Valdez I, Cortese F, Clark D, Goodyear B, et al. White matter integrity in major depressive disorder: Implications of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016; 253: 15-25.
14. R-Project. R: The R Project for Statistical Computing. 2022.
15. Walitza S, Marinova Z, Grünblatt E, Lazic SE, Remschmidt H, Vloet TD, et al. Trio study and meta-analysis support the association of genetic variation at the serotonin transporter with early-onset obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett*. 2014; 580: 100-103.
16. Sharpley CF, Palanisamy SK, Glyde NS, Dillingham PW, Agnew LL. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression, plus an exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res*. 2014; 273: 89-105.
17. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(5): 444-454.
18. Gatt JM, Burton KL, Williams LM, Schofield PR. Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*. 2015; 60: 1-13.
19. Mendonca MS, Mangiavacchi PM, De Sousa PF, Crippa JAS, Mendes AV, Loureiro SR, et al. Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother-child pairs with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2019; 245: 716-723.
20. Murdoch JD, Speed WC, Pakstis AJ, Heffelfinger CE, Kidd KK. Worldwide population variation and haplotype analysis at the serotonin transporter gene SLC6A4 and implications for association studies. *Biol Psychiatry*. 2013; 74(12): 879-889.
21. Kao WT, Chang CL, Lung FW. 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. *J Affect Disord*.

- 2018; 238: 597-608.
22. Sun N, Yang CX, Liu ZF, Li XR, Xu Y, Zhang KR. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(9): 1852-1859.
 23. Ozcurumez G, Yurdakul HT, Terzi Y, Direk N, Essizoglu A, Sahin F. No Interaction Between Childhood Maltreatment and Serotonin Transporter Gene in Recurrent Major Depressive Disorder: A Clinical Sample. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2019; 56(2): 110-114.
 24. Sarmiento-Hernandez EI, Ulloa-Flores RE, Camarena-Medellin B, Sanabrais-Jimenez MA, Aguilar-Garcia A, Hernandez-Munoz S. Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2019; 47(1): 1-6.
 25. Manoharan A, Shewade DG, Rajkumar RP, Adithan S. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72(10): 1215-1220.
 26. Li S, Tang J, Gao Y, Thiel CM, Wolf OT. The serotonin transporter gene variants modulate acute stress-induced hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex activity during memory retrieval. *Psych J*. 2019; 8(3): 363-377.
 27. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003; 301(5631): 386-389.
 28. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, Ma Y, Anstey KJ, Banaschewski T, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*. 2018; 23(1): 133-142.
 29. Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S, et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: Review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012; 5: 19-35.
 30. Fleurkens P, van Minnen A, Becker ES, van Oostrom I, Speckens A, Rinck M, et al. Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0193787.
 31. Schiele MA, Ziegler C, Holitschke K, Schartner C, Schmidt B, Weber H, et al. Influence of 5-HTT variation, childhood trauma and self-efficacy on anxiety traits: A gene-environment-coping interaction study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016; 123(8): 895-904.
 32. Harkness KL, Strauss J, Michael Bagby R, Stewart JG, Larocque C, Mazurka R, et al. Interactions between childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter polymorphisms on depression symptoms. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2): 609-612.
 33. Suija K, Aluoja A, Kalda R, Maaroos HI. Factors associated with recurrent depression: A prospective study in family practice. *Fam Pract*. 2011; 28(1): 22-28.