

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**GENÉTICA Y PERSONALIDAD: ASOCIACIÓN ENTRE
LOS POLIMORFISMOS VAL66MET DEL GEN *BDNF*, -116
C/G DEL GEN *XBP1* y 5-HTTLPR DEL GEN *SCL6A4* CON
LOS RASGOS DE PERSONALIDAD.**

VALERIA MACARENA SALINAS CALDERON

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN GENÉTICA

Directora de Tesis: Prof. Dra. Maria Leonor Bustamante.

Co Directora de Tesis: Prof. Dra. Luisa Herrera.

2016

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGÍSTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

VALERIA MACARENA SALINAS CALDERON

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magíster en Genética** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 14 de Junio de 2016.

Dra. Maria Leonor Bustamante.

Directora de Tesis

Dra. Luisa Herrera.

Co Directora de Tesis

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Dr. Pablo Gaspar.

Dr. José Suazo.

**Dra. Lucia Cifuentes.
Presidente Comisión de Examen**

*La alegría está en la lucha, en el
esfuerzo, en el sufrimiento que supone la
lucha, y no en la victoria misma.
Nuestra recompensa se encuentra en
el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo
total es una victoria completa.*

Mahatma Gandhi

Dedicatoria

Esta tesis se la dedico a mis padres Jaime y Gladys, a mis hermanos Fernanda y Claudio, a mi compañero de viaje Santiago y a mis queridas profesoras Patricia Iturra, Luisa Herrera y Leonor Bustamante.

Ustedes son los que me animaron, crearon en mí inquietudes de superación personal y profesional día a día. Me enseñaron a ser responsable frente a cualquier proyecto y desafío que se presenta en la vida y sobre todo me dieron cariño y apoyo cuando lo necesite.

Por esto todo el esfuerzo e inquietudes científicas que he plasmado en esta tesis con mucho amor y dedicación es también de ustedes.

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a la Directora de Tesis Dra. Maria Leonor Bustamante y Co Directora Dra. Luisa Herrera, quienes me guiaron y apoyaron en este proceso con una gran generosidad y sabiduría.

Al equipo de profesionales multidisciplinario que forma parte de la Clinica Psiquiátrica Universitaria de la Universidad de Chile que guiaron y apoyaron a lo largo de los años el reclutamiento de pacientes que hizo posible la realización de esta tesis.

A la comisión revisora Dra. Lucia Cifuentes, Dr. José Suazo, Dr. Pablo Gaspar y Dr. Hernan Silva por sus comentarios y apoyo que guiaron la realización de este trabajo.

Muchas gracias a los integrantes del laboratorio Chilegenómico y especialmente a Adriana Symon que apoyo mi trabajo en los análisis genéticos.

Quiero agradecer al Instituto de Neurociencias Biomédicas (BNI) (Proyecto ICM P09-015F) quienes mediante el Dr. Hernán Silva hicieron posible la realización de esta tesis.

A mis queridos amigos Sebastián Indo, Yoselin Blanco, Karla Ramos, Bastian Badaracco y Belén Poblete que me apoyaron en los momentos más difíciles y me guiaron cuando fue difícil encontrar el camino correcto.

A Dra. Patricia Iturra, Dra. Natalia Lam, Dr. Cristian Araya y Prof. José Navarro integrantes del laboratorio de Citogenética de Vertebrados que me han acogido durante los últimos 5 años de mi vida con mucho cariño y generosidad.

Finalmente quiero agradecer a mis padres Jaime y Gladys, a mis hermanos Fernanda y Claudio, a mi cuñada Solange y mi sobrino Diego y a mi pareja Santiago por su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

Índice

Índice.....	1
Índice de tablas.....	3
Índice de figuras.....	5
Índice de anexos.....	7
Abreviaturas.....	11
Resumen.....	12
Abstract.....	13
Introducción.....	14
• Trastornos de Personalidad y del estado de Ánimo.....	15
• Endofenotipos.....	17
• Personalidad.....	19
• Impulsividad y suicidalidad.....	21
• Genes candidatos.....	23
Hipótesis.....	32
Objetivos generales y específicos.....	33
Metodología.....	34
• Sujetos participantes.....	34
• Evaluaciones clínicas.....	35
• Análisis genéticos.....	36
• Análisis estadísticos.....	40
Resultados.....	43
• Características demográficas.....	43
• Estimación y comparación de frecuencias genotípicas y alélicas.....	44
• Análisis clínicos.....	50
• Análisis de clases latentes.....	57
• Comparación de los niveles de personalidad e impulsividad en grupos determinados por los genotipos de los polimorfismos.....	74

Discusión.....	84
Conclusión.....	95
Anexo 1.....	97
Anexo 2.....	100
Anexo 3.....	103
Anexo 4.....	116
Referencias.....	119

Índice de tablas

Tabla 1:	Características demográficas de los individuos estudiados.....	44
Tabla 2:	Genotipos obtenidos para el SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados, en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas	45
Tabla 3:	Genotipos obtenidos para el SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados, en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas	47
Tabla 4:	Frecuencia genotípica para el SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados agrupados en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/G y A/A y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G.....	48
Tabla 5:	Genotipos obtenidos para el VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas.....	49
Tabla 6:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes (TPL y TAB II)	51
Tabla 7:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación para la impulsividad en el grupo de pacientes (TPL y TAB II) y controles	53
Tabla 8:	Estadística descriptiva de los puntajes obtenidos en la evaluación para la impulsividad en el grupo de pacientes TPL y el grupo de pacientes TAB II, y estadística inferencial obtenida al comparar los puntajes de pacientes TPL y TAB II, pacientes TPL y controles y los puntajes de pacientes TAB II y controles	54
Tabla 9:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de cada uno de los cluster identificados en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad	60
Tabla 10:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye las clases 1 y 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad	69

Tabla 11:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de cada uno de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	72
Tabla 12:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye las clases 2 y 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	73
Tabla 13:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1 y 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión	74
Tabla 14:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i>	75
Tabla 15:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i>	77
Tabla 16:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i>	79
Tabla 17:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i>	80
Tabla 18:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i>	81
Tabla 19:	Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i>	82

Índice de figuras

Figura 1:	Esquema correspondiente a la definición de endofenotipo.....	18
Figura 2:	Rol de <i>XBP1</i> en neuronas en respuesta a estrés celular ocasionado por un incremento en la síntesis de <i>BDNF</i>	26
Figura 3:	Esquema de la estructura genética de <i>SLC6A4</i> y las principales variantes genéticas.....	31
Figura 4:	Modelo de Variable latente.....	41
Figura 5:	Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad que presentaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes.....	52
Figura 6:	Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de controles y pacientes.....	53
Figura 7:	Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TPL y TAB II.....	55
Figura 8:	Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TPL y controles.....	55
Figura 9:	Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TAB II y controles.....	56
Figura 10:	Representación grafica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de los 5 rasgos de personalidad.....	58
Figura 11:	Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases y la constitución de estas.....	59
Figura 12:	Representación grafica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad mediante los tres dominios evaluados en BIS.....	61

Figura 13:	Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases y la constitución de estas.....	62
Figura 14:	Representación grafica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	64
Figura 15:	Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases y la constitución de estas.....	65
Figura 16:	Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad y suicidalidad.....	66
Figura 17:	Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases y la constitución de estas.....	67
Figura 18:	Representación grafica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	70
Figura 19:	Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases y la constitución de estas.....	71
Figura 20:	Gráfico representativo de estadística descriptiva de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad para cada uno de los genotipos del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> en el grupo de pacientes.....	76
Figura 21:	Gráfico representativo de estadística descriptiva de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad para cada uno de los genotipos del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> en el grupo de pacientes.....	78
Figura 22:	Gráfico representativo de estadística descriptiva de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad para cada uno de los genotipos del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> en el grupo de pacientes y controles.....	83

Índice de Anexos

Anexo 1.....		97
•	Criterios diagnósticos para episodio depresivo mayor.....	97
•	Criterios diagnósticos para episodio hipomaniaco.....	98
•	Criterios diagnósticos para episodio maniaco.....	98
•	Criterios diagnósticos para episodio mixto.....	99
Anexo 2:	Frecuencias genóticas y alélicas.....	100
Tabla 1:	Frecuencia genotípica para el SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/C y C/C y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G.....	100
Tabla 2:	Frecuencia genotípica para el SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> en pacientes y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G y G/C y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos C/C.....	100
Tabla 3:	Frecuencia genotípica para el SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/G y G/G y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/A.....	101
Tabla 4:	Frecuencia genotípica para el VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos l/l y s/s y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos s/s.....	101
Tabla 5:	Frecuencia genotípica para el VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos l/s y s/s y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos l/l.....	102
Anexo 3:	Análisis de clases latentes.....	103
Tabla 1:	Frecuencias genóticas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de cada uno de las clases identificados en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad.....	103

Tabla 2:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de cada uno de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad.....	103
Tabla 3:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.....	104
Tabla 4:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.....	104
Tabla 5:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.....	105
Tabla 6:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	105
Tabla 7:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	106
Tabla 8:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	107
Tabla 9:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	108
Tabla 10:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a las clases 1 y 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	108
Tabla 11:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a las clases 1 y 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.....	109

Tabla 12:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 2/clase 3 y la clase 1 ; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.....	109
Tabla 13:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 2/ clase 3 y otro la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad	110
Tabla 14:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.....	110
Tabla 15:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1/ clase 3 y otro la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.....	111
Tabla 16:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.....	111
Tabla 17:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de cada una de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidabilidad, neuroticismo y extroversión.....	112
Tabla 18:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de cada una de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidabilidad, neuroticismo y extroversión.....	113
Tabla 19:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	113
Tabla 20:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 2/ clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	114

Tabla 21:	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	114
Tabla 22:	Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> de los dos grupos formados; uno que incluye la clase1/clase 3 y otro la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.....	115
Anexo 4.....		116
Tabla 1:	Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo SNP Val66Met del gen <i>BDNF</i> reportados por el proyecto HapMap.....	116
Tabla 2:	Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo SNP -116 C/G del gen <i>XBP1</i> reportados por el proyecto HapMap.....	117
Tabla 3:	Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo VNTR 5HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i> en población general Chilena y europea....	118

Abreviaturas

5-HT: Serotonina.

5-HTT: Transportador de Serotonina.

5-HTTLPR: Región Polimórfica Ligada al Transportador de Serotonina.

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.

BIS: Escala de impulsividad de Barrat.

DSM-IV: Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales Revisado.

FFM: Modelo de Cinco Factores.

mRNA: RNA mensajero.

NEO-PI-R: Inventario de Personalidad Neo Revisado.

PCR: Amplificación en Cadena de la Polimerasa.

RT-PCR: PCR en Tiempo Real.

SCID-I: Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos DSM-IV axis I.

SIS: Escala de ideación suicida.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido.

SSI: Escala de intento suicida.

SSRIs: Inhibidores de la recaptación selectivos para serotonina.

SLC6A4: Gen del transportador de serotonina. Solute carrier family 6 member 4.

TABII: Trastorno Bipolar II.

TPL: Trastorno Límite de Personalidad.

VNTR: Número Variable de Repeticiones en Tándem.

XBP1: Proteína de unión X-Cuadro 1.

Resumen

Las enfermedades psiquiátricas presentan una alta prevalencia y causan alta discapacidad. Debido a la dificultad e importancia en la definición de fenotipos en enfermedades complejas, como las enfermedades mentales, se ha propuesto que el estudio de endofenotipos podría facilitar la investigación sobre las bases genéticas de la vulnerabilidad.

En esta tesis se estudió la personalidad como endofenotipo mediante el modelo de cinco factores (neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad). Además fueron estudiadas como variables clínicas la impulsividad y suicidalidad. Estudios genéticos han estimado la heredabilidad de los rasgos de personalidad en un 60%, siendo neuroticismo y extraversión los que presentarían mayor heredabilidad. También se ha estimado un importante rol de factores genéticos y biológicos en impulsividad y suicidalidad. Se intentó encontrar asociación entre variantes de tres genes candidatos; -116 C/G del gen *XBP1*, Val66Met del gen *BDNF* y 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*; con los rasgos de personalidad, suicidalidad e impulsividad en pacientes con Trastorno Bipolar II (n=65), Trastorno Límite de Personalidad (n=142) e individuos sanos (n=84).

No se observaron diferencias significativas para los genotipos de las variantes estudiadas entre el grupo de pacientes y el grupo controles, ni entre los dos grupos de pacientes; excepto para la variante del gen *BDNF* al suponer que el alelo de riesgo corresponde a la presencia de adenina en el genotipo donde se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes. También se observó diferencias en las medias de los puntajes para neuroticismo, apertura a la experiencia, responsabilidad y los dominios de impulsividad.

En un análisis multivariado se identificó subgrupos de pacientes definidos por las variantes clínicas y que no coincidían con los límites definidos por el diagnóstico. Se observaron diferencias en las frecuencias alélicas para las variantes localizadas en los genes *XBP1*, *BDNF*, y *SCL6A4* entre algunos subgrupos identificados.

Abstract

The psychiatric illness have a high prevalence and cause high disability. Due to the difficulty and importance of defining phenotypes in complex diseases, such as mental illness, It has been proposed that the study of endophenotypes could facilitate research on the genetic basis of vulnerability.

In this thesis personality as an endophenotype through five-factor model (neuroticism, extraversion, openness to experience, agreeable and conscientious) was studied. In addition, clinical variables such as impulsivity and suicidality were studied. Genetic studies have estimated the heritability of personality traits in 60%, with neuroticism and extraversion being the ones with the highest. Also an important role of genetic and biological factors in impulsivity and suicidality has been proposed.

Association analysis between variants of three candidates genes of psychiatric illness; *XBP1* -116 C/G, *BDNF* Val66Met and *SCL6A4* 5 HTTLPR; with personality traits, impulsivity and suicidality in patients with Bipolar II Disorder (n=65), Borderline Personality Disorder (n=142) and healthy individuals (n=84) was performed.

No significant differences were observed for the genotypes of variants studied between the group of patients and controls neither between the two groups of patients; except for the variant of *BDNF* gene assuming that the risk allele corresponds to the presence of adenine in the genotype where differences between the two patient groups were found. Also differences in the mean scores for neuroticism, openness to experience, responsibility and impulsivity domains were observed.

A multivariate analysis was performed which that allowed to identified patient subgroups defined by clinical variants that do not respect the limits defined by clinical diagnosed. Differences in genotypic and allelic frequencies for the variants located in *XBP1*, *BDNF* and *SCL6A4* genes between some subgroups indentified were observed.

Introducción

La salud mental es un tema importante para la salud pública mundial, ya que los trastornos mentales presentan una alta frecuencia (Bijl et al., 1998) y causan una alta discapacidad (Murray et al., 1994). En países occidentales se ha observado que aproximadamente una de cada cuatro personas cumplían criterios diagnósticos de un trastorno mental en el rango de un año y alrededor de un 40% llegaba a presentar un trastorno mental en algún momento de la vida.

Identificar los factores determinantes en la alteración de la salud mental es de gran importancia para la identificación de subpoblaciones vulnerables para desarrollar distintos tipos de enfermedades mentales. Esto optimizaría la prevención en la población. Se ha descrito que las enfermedades mentales estarían influenciadas por un componente ambiental y un importante componente genético; influencia genética determinada por varios genes con pequeño efecto en el fenotipo patológico. Por tanto, si las enfermedades mentales se caracterizan por presentar causas múltiples y en su gran parte desconocidas, lo que las clasifica como enfermedades de tipo compleja, es posible predecir que un grupo de individuos que presenten algún tipo de estas enfermedades se caracterizaría por presentar fenotipos altamente heterogéneos y además presentar sintomatología común, pese a tener un distinto tipo de trastorno psiquiátrico diagnosticado.

Hace varios años ya es conocido que los genes desempeñarían un papel importante en la etiología de las enfermedades psiquiátricas (Tandon y McGuffin, 2002). Sin embargo, pese al esfuerzo de muchos investigadores no ha sido posible determinar específicamente cuáles genes serían los que participan en la fisiopatología. Esto se explicaría por el hecho que la influencia genética podría estar determinada por la expresión de múltiples genes paralelamente, interacción de muchos genes e interacción de ellos con el ambiente. La complejidad en el estudio de determinantes genéticos en el desarrollo de enfermedades mentales ha fomentado el desarrollo de variadas tecnologías y metodologías de análisis. Los modelos animales han ayudado a conocer un poco más sobre los probables mecanismos que participarían en el desarrollo de estas patologías, pero su validación en los estudios humanos continúa

siendo un problema (Freedman et al., 1999). El análisis de ligamiento genético ha permitido la identificación de genes relacionados con enfermedades, sin conocimiento del mecanismo biológico implicado, permitiendo determinar áreas del genoma que contienen genes partícipes de su fisiopatología. Sin embargo, los análisis de ligamiento han demostrado ser útiles para enfermedades causadas por el efecto de un gen principal y no para enfermedades mentales que son causadas por el efecto pequeño de varios genes.

En este trabajo se han seleccionado como trastornos mentales de interés el trastorno de personalidad límite (TPL) y trastorno afectivo bipolar II (TAB II).

Trastornos de Personalidad y del estado de Ánimo

Los individuos con trastornos de personalidad presentan grandes alteraciones de la personalidad; personalidad definida por Millon y Heerlein en 1998 como un patrón complejo de características psicológicas profundamente arraigadas, que se expresan automáticamente en la forma de percibir, sentir, afrontar y comportarse; características que surgirían de la interacción entre la estructura del sistema nervioso y situaciones de aprendizaje durante la vida del individuo.

Los criterios diagnóstico generales para este tipo de trastornos, según el Manual de Diagnóstico y Estadística de Desórdenes Mentales (DSM-IV), corresponden a:

- Un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se apartan acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto,
- Este patrón persistente es inflexible y se extiende a una amplia gama de situaciones personales y sociales,
- Este patrón persistente provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo,
- El patrón es estable y de larga duración, y su inicio se remonta al menos a la adolescencia o al principio de la edad adulta,
- El patrón persistente no es atribuible a una manifestación o a una consecuencia de otro trastorno mental y el patrón persistente no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia.

Estos trastornos, al igual que el resto de las enfermedades mentales, presentan una alta heterogeneidad clínica, y es por esto que para facilitar su diagnóstico y tratamiento han sido clasificadas en tres grupos; el grupo A que comprende a los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico; el grupo B que comprende a los trastornos antisocial, límite, histriónico y narcisista; y el grupo C que comprende a los trastornos evitativo, dependiente, obsesivo compulsivo y no especificado.

El trastorno de personalidad límite TPL es estudiado en esta tesis. TPL es un cuadro caracterizado por inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y del ánimo, y por una notable impulsividad.

Según el DSM-IV los criterios diagnóstico del TPL corresponden a (al menos 5 de ellos deben estar presentes):

- Esfuerzos frenéticos por evitar el abandono real o imaginario,
- Relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizadas por alternancia entre idealización y devaluación,
- Alteración de la identidad, con autoimagen o sentido del sí mismo notoria y persistentemente inestable,
- Impulsividad con conductas potencialmente peligrosas,
- Conducta suicida recurrente, o gestos de amenazas suicidas, o automutilación.
- Inestabilidad afectiva con marcada reactividad del ánimo,
- Sentimientos crónicos de vacío,
- Ira inapropiada e intensa e
- Ideación paranoídea o síntomas severos de disociaciones de la conciencia que son transitorios y que aparecen asociados a estrés.

Por otra parte, los individuos que sienten que pierden el control del estado del ánimo y de expresiones afectivas ocasionando un malestar general son sospechosos de presentar trastornos del estado del ánimo.

Estos trastornos se dividen en un grupo compuesto por los trastornos depresivos y otros por los trastornos bipolares.

El trastorno bipolar II (TAB II) es estudiado en esta tesis. TAB II es un cuadro principalmente caracterizado por variaciones del estado del ánimo entre cuadros maníacos y depresivos y una alta impulsividad.

Según el DSM-IV los criterios diagnóstico del TAB II corresponden a:

- Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores (criterios diagnóstico de episodio depresivo mayor en **Anexo 1**).
- Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniaco (criterios diagnóstico de episodio hipomaniaco en **Anexo 1**).
- Ausencia de episodios maníacos o de episodios mixtos (criterios diagnóstico de episodio maníaco y mixto **Anexo 1**).
- No superposición con trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

TPL y TAB II pueden o no presentar fluctuaciones del ánimo y elevada impulsividad en conjunto con altos índices de ideación e intento suicida; es por esto que establecer diferencia clínica entre ambos diagnósticos es difícil; y por tanto en este estudio se ha propuesto el uso de endofenotipos, metodología propuesta para análisis de enfermedades mentales recientemente.

Endofenotipos

En estudios de enfermedades complejas es importante la depuración del fenotipo, depuración realizada con la ayuda de los criterios diagnósticos mundialmente aceptados y además es dependiente en gran parte del mapeo de genes. Debido a las dificultades en la definición de fenotipo en el año 2000 en el taller de trabajo titulado *Phenotypes and Genetics Analysis of Pshychiatric and Neuropsychiatric Traits* se planteó la necesidad e interés en el uso de fenotipos alternativos o endofenotipos en el estudio de enfermedades psiquiátricas (Leal, 2001).

Según Miranda et al, 2003; los endofenotipos corresponden a las alteraciones en las funciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas o cognitivas, que deben presentar la misma estructura en distintas razas y etnias, deben ser cuantificables y detectados o evaluados en toda la población (sanos y enfermos) y deben estar determinadas por factores genéticos y ambientales (presentan alta heredabilidad); por tanto un endofenotipo corresponde a una posición intermedia entre la genética y la conducta (**Figura 1**).

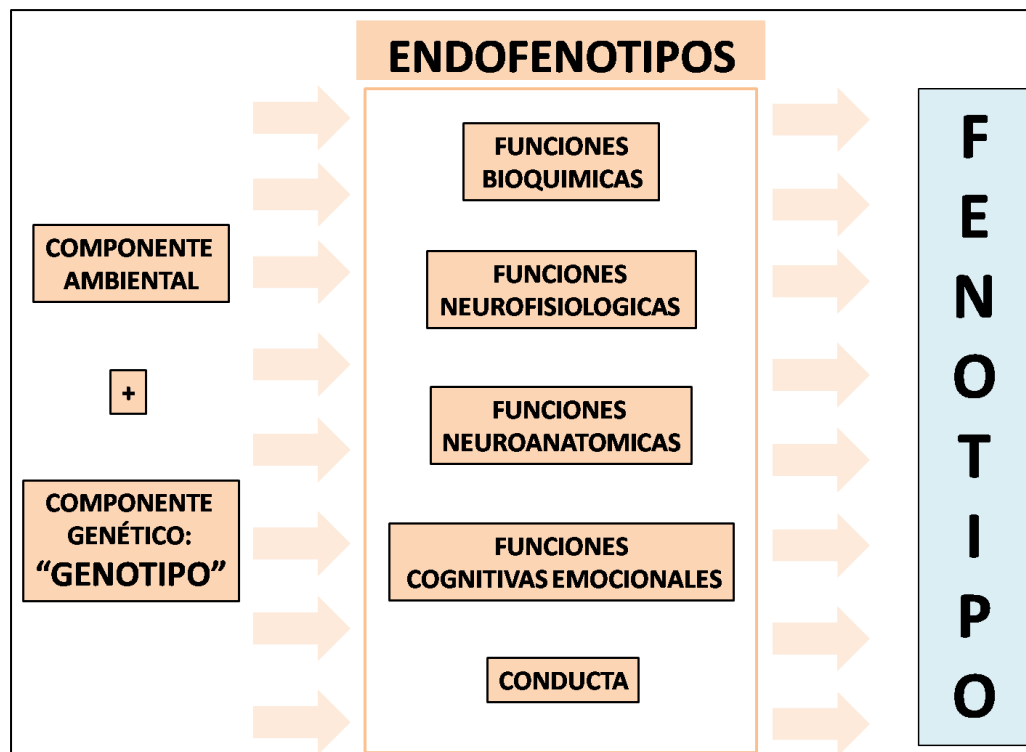


Figura 1: Esquema correspondiente a la definición de endofenotipo.

La observación de un endofenotipo refleja más cercanamente al genotipo de lo que lo podría hacer la conducta y por lo tanto una forma de precisar mejor el grupo de estudio. En conjunto representan los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, y son la expresión de la vulnerabilidad, por tanto su presencia indica un riesgo aumentado de manifestar la enfermedad (Miranda et al., 2003). Así, el estudio se puede acotar a pacientes que sufren una enfermedad y que además presentan mecanismos etiopatogénicos similares. El uso de endofenotipos tiene tres principales ventajas en el estudio de enfermedades mentales; permite la identificación de varios

genes con efecto pequeño en el fenotipo estudiado, disminuye el tamaño de la muestra requerida ya que aumenta el número de individuos útiles para el estudio y su medición se caracteriza por ser más sencilla, lo cual podría proveer una vía más directa en la identificación de las bases genéticas subyacentes de estas patologías. El endofenotipo propuesto para esta tesis es la personalidad.

Personalidad

La personalidad está caracterizada como una compleja organización de cogniciones, emociones y conductas que dan coherencia a la vida de una persona (Pervin, 1997). Algunas diferencias individuales en la personalidad se asocian con predisposición al desarrollo de enfermedades mentales. Por tanto, es de gran importancia conocer los determinantes genéticos y ambientales que influyen las diferencias de personalidad observadas en individuos afectados y no afectados por trastornos mentales, con el objetivo de identificar subpoblaciones vulnerables y los factores ambientales que podrían desencadenar el desarrollo de estas patologías. Esta información sería muy valiosa para el diseño de políticas de salud pública en la población general.

Con el objetivo de realizar investigaciones en personalidad, esta debió ser operacionalizada empleando tres enfoques principales: enfoque clínico, enfoque experimental y enfoque correlacional (Pervin, 1997). El enfoque clínico consiste en la observación detallada de las personas, presentando el inconveniente de no utilizar criterios sistemáticos para la observación en un pequeño número de individuos incluidos. El enfoque experimental consiste en la manipulación experimental de las variables con el fin de establecer una relación causal, pero se limita a las situaciones que puedan ser reproducidas en el laboratorio. El enfoque correlacional incluye el uso de herramientas estadísticas para establecer la correlación entre la serie de medidas que determinan diferencias entre los individuos.

El enfoque correlacional, es el que ha sido seleccionado para el desarrollo de esta tesis ya que es sistemático y nos permite estudiar muchas variables a la vez. El enfoque correlacional, en la primera mitad del siglo XX, permitió la identificación de

los rasgos de personalidad lo que dio lugar a la propuesta de que la personalidad estaría estructurada por factores (rasgos) (Solé i Fontova, 2006). El rasgo es definido como una tendencia a comportarse de una manera particular, lo que es manifestado en el comportamiento de una persona y es por tanto considerado la unidad básica en el análisis de personalidad.

Con el interés de definir cuáles eran los factores o rasgos que componían la personalidad, se plantearon varias propuestas. Castell fue el primero en utilizar el enfoque correlacional e identificó 16 factores o rasgos; más tarde Eysenck identificó tres factores de segundo orden que reagruparon los identificados por Castell y fueron denominados extraversión, neuroticismo y psicoticismo; posteriormente Cloninger desarrolló un modelo propio con tres factores o rasgos (revisado por Pervin, 1997). Estos modelos de personalidad más otros descritos posteriormente coexisten en la actualidad y pese a diferir en sus propuestas existe un considerable acuerdo entre estos (Reif y Lesch, 2003). El modelo más ampliamente replicado fue propuesto en la década de 1960 que incluye cinco factores, denominado *El modelo de cinco factores (FFM)*. *FFM* define que los rasgos de personalidad son neuroticismo (**N**), extraversión (**E**), apertura a la experiencia (**O**), amabilidad (**A**) y responsabilidad (**C**) (McCrae y Costa, 2009). Este último modelo ha sido apoyado por la investigación evolutiva y transcultural que muestra que los rasgos se mantienen estables a lo largo de la vida de las personas y que en diferentes culturas la misma estructura puede ser encontrada (McCrae et al., 2005; Roberts et al., 2000).

La caracterización de los rasgos de personalidad podría ser útil para predecir cuadros que involucren deficiencia social, deficiencia laboral y angustia personal (Widiger et al., 2007). Además, los trastornos de personalidad pueden ser vistos como representaciones extremas de los rasgos de personalidad.

Los rasgos de personalidad son útiles para predecir patrones de conducta, así como también para el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos del eje 1 (Bienvenu et al., 2003; Ozer y Benet-Martinez, 2006). En este contexto se ha descrito que altas puntuaciones en N se asociarían a una disminución en el bienestar y un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos del eje 1, E se asociaría con popularidad y éxito social

(Hettema et al., 2006). Bajos niveles de C estarían asociados con psicopatía (Lynam y Gudonis, 2005) y puntuaciones más altas para este rasgo se asociarían con hábitos positivos para la salud física (Terracciano et al., 2008).

Estudios genéticos han estimado la heredabilidad de los diferentes rasgos de personalidad hasta en un 60% (Bouchard et al., 2001; Jang et al., 2003; Krueger et al., 2008), presentando N y E heredabilidades de 50% y 60% (Bouchard et al., 2001). Pese a esta alta heredabilidad de los rasgos de personalidad no existen estudios genéticos en población chilena que asocien variantes genéticas en genes candidatos con los cinco factores o rasgos propuestos según el modelo *FFM*.

Las otras dos características clínicas altamente relevantes para TPL y TAB II son impulsividad y suicidabilidad, es por esto que al igual que personalidad fueron estudiadas en esta tesis.

Impulsividad y suicidabilidad

La impulsividad se ha definido por Daruna y Barnes en 1993 como: “Rango de acciones que están mal concebidas, expresadas de forma prematura, indebidamente arriesgadas o apropiadas a la situaciones y que a menudo dan lugar a consecuencias indeseables”.

La impulsividad en psiquiatría no es considerada un diagnóstico clínico, sino que más bien es una característica común a diversas enfermedades mentales como trastornos de personalidad y abuso de sustancias, entre otras. Pese a su relación con diversas enfermedades mentales existen pocos consensos de cómo estudiar esta característica. Whiteside y Lynam en 2001 proponen un modelo de cuatro factores para evaluar impulsividad: falta de perseverancia, falta de premeditación, urgencia y búsqueda de sensaciones y Barrat en 1992 propone un modelo de evaluación subdividiendo a la impulsividad en cognitiva, motora y no planificada; modelo que guió el desarrollo de una escala de evaluación denominada Escala de impulsividad de Barrat que hoy en día es mundialmente aceptada y utilizada.

Por otra parte, la suicidalidad es definida como un espectro de conductas e impulsos que abarcan desde ideación, planificación, intento suicida y suicidio consumado; conductas que son evaluadas mediante la escala de ideación suicida y la de intento suicida.

Casi un millón de personas mueren por suicidio cada año y la prevalencia es mucho mayor cuando es evaluada dentro de grupos específicos que componen la sociedad como en individuos afectados por enfermedades mentales (World Health organization, 2011).

Muchos autores plantean que la impulsividad juega un rol principal en suicidalidad, indicando que altos niveles de impulsividad desencadenarían ideación e intentos suicidas (Forcano et al., 2009; Gut-Fayand et al., 2001 y Yen et al., 2004).

Existen evidencias consistentes sugiriendo que la predisposición a suicidalidad e impulsividad tienen un importante componente genético; en la literatura se encuentran estudios de suicidalidad en historias familiares (Garfinkel et al., 1982; Pfeffer et al., 1994), estudios de mellizos y de adopción (Roy et al., 1997).

Estudios genéticos han reportado asociación positiva entre un polimorfismo presente en el promotor del transportador de serotonina (5HTTLPR) e impulsividad en una muestra de la población coreana (Lee et al., 2003). Similares resultados se han observado al asociar esta variante con suicidalidad (Bellivier et al., 2000; Bondy et al., 2000 y Courter et al., 2004).

La heredabilidad observada para los rasgos de personalidad y el alto componente biológico de impulsividad y suicidalidad nos guía a definir variantes en 3 genes candidatos (asociados a enfermedades psiquiátricas y trastornos de personalidad) que serán estudiadas, sugiriendo que estas variantes podrían influenciar procesos fisiológicos involucrados en alteraciones observadas en las puntuaciones para los rasgos de personalidad evaluados mediante las escalas NEO-PI-R (Inventario de Personalidad Neo Revisado) (McCrae y Costa, 1992), BIS (Escala de impulsividad de Barrat) (Barrat, 1995), SSI (Escala de intento suicida) y SIS (Escala de ideación suicida).

Genes Candidatos

Gen del factor neurotrófico derivado de cerebro o brain derived neurotrophic factor, *BDNF*: El gen *BDNF* se encuentra localizado en el cromosoma 11(11p.13) y la proteína codificada por este gen es denominada BDNF, pertenece a la superfamilia de neurotrofinas. La proteína tiene un tamaño aproximado de 32 KDa en su forma dimerica y madura (Huang y Reichardt, 2001).

Algunas neurotrofinas comienzan a sintetizarse como proteínas precursoras y luego son procesadas por diversas enzimas dando origen a la proteína madura, que es liberada posteriormente al medio extracelular. Para la neurotrofina BDNF esta se sintetiza a partir de la molécula pro BDNF que es biológicamente activa, la cual es cortada proteolíticamente por Plasmina, Furina y Convertasas pro-proteína para así formar la molécula madura. Para el caso de Plasmina, esta enzima actuaría sobre pro BDNF en el espacio sináptico ejerciendo su función proteolítica (Hashimoto, 2007).

La proteína BDNF ejerce su acción biológica a través de su interacción con receptores de tipo tirosina kinasa; por tanto la unión de la neurotrofina activaría una cascada de señalización que permitiría la ocurrencia de procesos fisiológicos dentro del sistema nervioso central (SNC) tales como supervivencia, diferenciación, crecimiento y maduración neuronal, aumento de la complejidad neuronal, crecimiento axonal, modulador central del dolor, aprendizaje y memoria (Gomez-Palacio et al., 2007; Chen et al., 2006; Pruunsild et al: 2007; Kanasawa et al: 2007). Además, se ha observado que esta neurotrofina participaría en la plasticidad cerebral ejerciendo efectos directos que producen cambios en la comunicación y morfología de las sinapsis, contribuyendo a la estabilización y maduración de las sinapsis existentes, en la generación de nuevos contactos sinápticos y además influenciaría el crecimiento y formación de los patrones de conectividad neuronal (Gomez-Palacio et al., 2007).

Algunas variantes descritas del gen *BDNF* tienen como consecuencia funcional alteraciones en la secuencia aminoacídica de BDNF y se han vinculado con patologías neuropsiquiátricas en un gran número de estudios genéticos (Krebs et al., 2000; Lang et al., 2004). Una de estas variantes corresponde a un polimorfismo tipo

SNP (Single Nucleotide Polymorphism o Polimorfismo de un solo nucleótido) que da origen a la sustitución del aminoácido valina por metionina en el codón 66 (Val66Met, rs6265). Esta sustitución a nivel de DNA corresponde al cambio en el nucleótido guanina que ocupa la posición 196 de la región codificante del gen el cual es reemplazado por adenina (G196A). El alelo A ha sido descrito con una frecuencia de 18% en caucásicos y 41% en asiáticos (Hashimoto, 2007) y de 28% en población chilena (Castillo y Reyes, 2008).

El reporte de este SNP ha sido de gran importancia para la investigación neuropsiquiátricas ya que tendría consecuencias funcionales a nivel celular, conductual y clínico (Frustacci et al; 2008).

Existe un número significativo de publicaciones que asocian esta variación genética con posibles alteraciones en la anatomía y funciones del cerebro, las cuales estarían relacionadas con trastornos afectivos y de personalidad (Lang et al., 2004) y con alteraciones en rasgos de personalidad. El rasgo de personalidad principalmente asociado positivamente es el neuroticismo (Sen et al., 2003) y recientemente un meta-análisis que incluyó un tamaño muestral de 1633 individuos identificó una asociación significativa entre la presencia de uno de los alelos de la variante Val66Met con baja puntuación para el rasgo N (Frustacci et al; 2008). Pese a estos antecedentes existe un par de estudios que no han reproducido la asociación positiva entre neuroticismo y Val66Met (Willis et al; 2005). Algunas posibles causas de estos contradictorios resultados podrían ser el pequeño tamaño muestral, bajo poder estadístico de los estudios y diferencias en la composición étnica de las poblaciones en que se realizaron dichas investigaciones; por tanto no es descartada la posible asociación entre la presencia de variantes específicas para este polimorfismo con características clínicas propias de los individuos portadores de estas.

El polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* ha sido estudiado en ratones transgénicos homocigotos y heterocigotos observándose las siguientes consecuencias fenotípicas por la presencia del alelo de riesgo:

- Bajos niveles de la proteína BDNF a nivel sérico y plasmático,

- Deterioro de la secreción regulada,
- Menor volumen hipocampal,
- Menor complejidad del árbol dendrítico,
- Mayor distancia entre los somas neuronales,
- Debilitación de la memoria dependiente del hipocampo y
- Alteraciones en el aprendizaje.

Algunas de las consecuencias fenotípicas observadas en este modelo murino también han sido reportadas en humanos con patologías neuropsiquiátricas; en individuos esquizofrénicos, pertenecientes a la población chilena, con distinto grado de deterioro cognitivo se ha observado una disminución del nivel de la proteína BDNF a nivel plasmático (No publicado, Laboratorio Dr. Claudio Hetz).

Una posible explicación molecular para las características fenotípicas observadas en modelo murino postularía que la sustitución del aminoácido valina por metionina conduciría a un tráfico ineficiente de la proteína BDNF a los gránulos secretores en el retículo endoplásmico. Este tráfico ineficiente se produciría por una unión defectuosa entre la neurotrofina y una proteína llamada sortilina, cuya función es conducir las moléculas de BDNF a los gránulos de secreción (Hashimoto, 2007).

Gen de la proteína 1 de unión a la caja X o X-box- binding protein 1, *XBP1*: La proteína XBP1 es un factor de transcripción de tipo cremallera de leucina básica, importante en el desarrollo del hígado y de células plasmáticas, codificada por el gen humano *XBP1* ubicado en el cromosoma 22q12.1. Este factor de transcripción regula la expresión de genes importantes para procesos fisiológicos vinculados al sistema inmune y a la respuesta al estrés celular, específicamente la respuesta a estrés ocasionada por mal plegamiento proteico (UPR, unfolded protein response) generada en el retículo endoplásmico.

El RNA mensajero (mRNA) de XBP1 es sometido a un *splicing* no convencional por IRE1 en el citoplasma como respuesta a una acumulación de proteínas mal plegadas en este compartimiento celular. Esto ocasiona un cambio en el marco de lectura de este mRNA (Yoshida et al; 2001). El mecanismo de *splicing* citoplasmático es

completamente diferente al splicing nuclear convencional y permite que aumentos en las proteínas mal plegadas promuevan un splicing no convencional traduciéndose una forma de pXBP1(S) que migra al núcleo para así regular positivamente la actividad transcripcional de genes involucrados en UPR). La forma de XBP1 que no sufre este splicing no convencional (no expuesto a estrés por mal plegamiento de proteínas) traduce una proteína pXBP1 (U) que regula UPR negativamente (Yoshida, 2007). Se ha observado que un incremento en la síntesis de BDNF estimula el *splicing* no convencional del mRNA de XBP1, lo que ocasionaría un mal plegamiento de esta neurotrofina y además induciría la respuesta a estrés celular a nivel reticular (**Figura 2**).

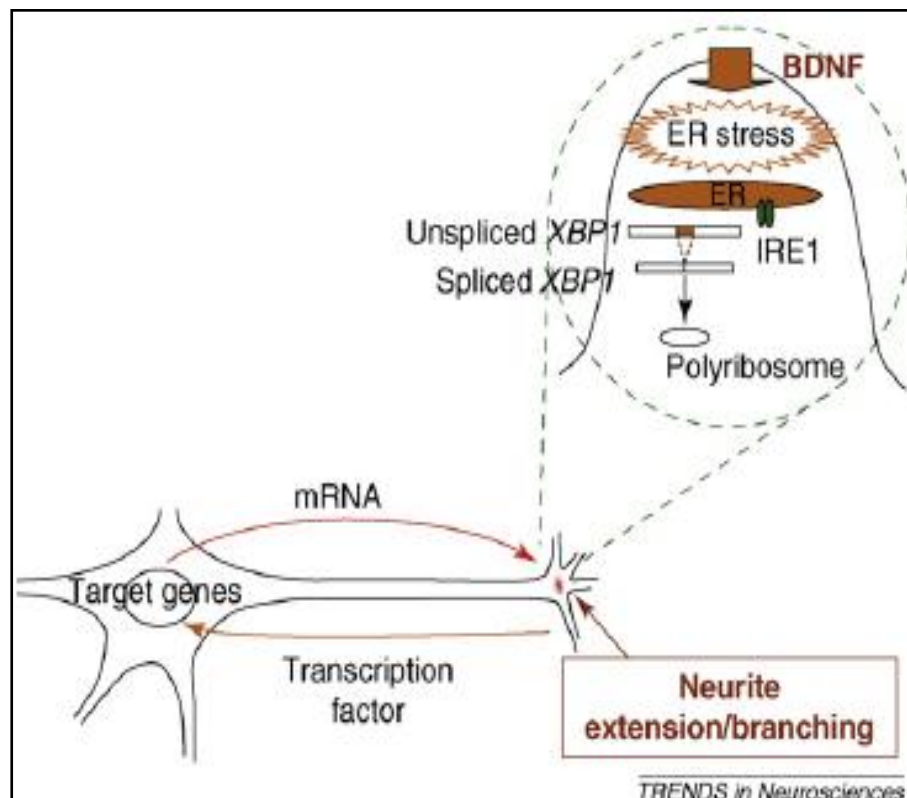


Figura 2: Rol de XBP1 en neuronas en respuesta a estrés celular ocasionado por un incremento en la síntesis de BDNF. El aumento en los niveles de BDNF induce un *splicing* no convencional de XBP1, generando un mRNA (RNA mensajero) más corto que al ser traducido colabora en el mal plegamiento de BDNF (Kato T. 2008).

Se describió un polimorfismo funcional tipo SNP localizado en la posición -116 de la región promotora del gen codificante para el factor de transcripción XBP1 que

sustituiría una citosina por una guanina. El polimorfismo -116 C/G *XBP1* (rs2269577) ha sido asociado con trastornos neuropsiquiátricos en distintos estudios realizados en individuos pertenecientes a poblaciones que tendrían distinto componente étnico, lo que fortalece los resultados observados en estas investigaciones (Kakiuchi et al., 2003; Kakiuchi et al., 2005).

Se han descrito asociaciones de esta variante del gen *XBP1* específicamente con riesgo a desarrollar trastorno bipolar (Kakiuchi et al., 2003). Existe un estudio en el que fueron analizadas células linfoblastoides de dos casos de mellizos monocigóticos discordantes afectados por trastorno bipolar, células que presentaban una actividad transcripcional menor de genes vinculados a la respuesta a estrés del retículo endoplásmico siendo *XBP1* uno de los genes. Además estas células con menor actividad transcripcional fueron asociadas con la presencia del alelo G y a una reducida respuesta a estrés celular del retículo endoplásmico (Kakiuchi et al., 2003).

A su vez se ha sugerido en un número más alto de publicaciones desarrolladas en estudios familiares, de gemelos y de adopción que este factor de transcripción jugaría un rol fundamental en la etiología de la esquizofrenia (Harrison y Owen, 2003) pero los mecanismos moleculares involucrados continúan siendo controversiales. Pese a la mayor asociación de *XBP1* con esquizofrenia es conocido que individuos afectados con trastorno bipolar y esquizofrenia tendrían un *background* genético común lo cual fue evidenciado en estudios familiares específicamente mediante un caso de gemelos monocigóticos, en que uno de los gemelos fue diagnosticado con esquizofrenia y el otro con trastorno bipolar (Berretini, 2000) además existen varios reportes en que ambos desordenes segregaban (St. Clair et al., 1990) o sujetos que presentaban mismos marcadores genético diagnosticados con las dos enfermedades (McGuffin et al., 1982).

En 2007, Hayashi y colaboradores al observar en un cultivo de neuritas obtenidas de ratones *knockout* para *XBP1* sugieren que *XBP1* podría jugar un rol en la diferenciación inducida por BDNF de las interneuronas y además observaron que la extensión de las neuritas inducida por BDNF fue dañada en este modelo murino.

Además, recientes estudios realizados en un modelo murino han demostrado que la pérdida del factor de transcripción XBP1 en el cerebro genera un déficit en tareas cognitivas asociadas a memoria y aprendizaje, lo que podría estar mediado por una disminución de la disponibilidad de BDNF observada en estos animales (No publicado, Laboratorio Dr. Claudio Hetz). Paralelamente en una muestra de individuos con esquizofrenia en comparación con individuos sanos se observó la presencia de menores niveles de BDNF plasmático y una relación con el rendimiento en el aprendizaje y memoria que corresponden a manifestaciones que son determinantes en el pronóstico funcional de los pacientes con esquizofrenia (Nieto, 2014).

Pese a que actualmente se ha logrado identificar los genes que estarían vinculados tanto a trastornos de la personalidad como a la esquizofrenia, genes como los codificantes para BDNF y XBP1, y que a su vez se ha planteado la posible interacción que existiese entre estas proteínas a nivel molecular es imposible aun aseverar cual es el mecanismo molecular por el cual interaccionan.

Gen del transportador de serotonina 1 o solute carrier family 6 member 4 SLC6A4: El transportador de serotonina (5-HTT) esta codificado por el gen *SLC6A4*, gen caracterizado por tener un tamaño de aproximadamente 40 kb, localizado en el cromosoma 17q11.2 y compuesto por 14 exones (**Figura 3**). La transcripción del gen *SLC6A4* permite la síntesis de una proteína conformada por una secuencia de 630 aminoácidos la cual contiene 12 dominios transmembrana (Murphy et al: 2012). Su función es finalizar la acción sináptica de serotonina al permitir la recaptura de este neurotransmisor desde el espacio sináptico hacia el espacio intracelular.

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor monoaminérgico que controla una gran variedad de procesos fisiológicos y comportamientos en la especie humana, este neuromodulador se encuentra principalmente vinculado a procesos tales como la emoción y estado del ánimo.

Se ha descrito una reducción en los índices de función de la serotonina en individuos que presentan trastornos de la personalidad o en quienes presentan historiales de conductas agresivas e impulsivas (Coccaro, 1989; Oquendo et al., 2000). Las

investigaciones en torno a esta disfunción en la vía central de la serotonina sugieren que la prescripción de inhibidores de la recaptación selectivos para serotonina (SSRIs) podría ser una estrategia farmacológica eficiente en individuos que presenten trastornos de personalidad o alteraciones en la conducta (Murphy y Moya, 2011; Carr et al., 2011).

Revisiones farmacogenéticas se han focalizado en la posible asociación entre polimorfismos presentes en genes candidatos para trastornos de la personalidad y efectos terapéuticos de SSRI evaluados en base a su respuesta clínica (Serretti et al., 2002; Serretti et al., 2004; Peters et al., 2004).

Conociendo que el principal blanco en la acción de SSRIs es el 5-HTT, el gen codificante para dicha proteína corresponde a un gen candidato de gran interés a estudiar. Para el gen *SLC6A4* se han descrito variaciones genéticas en la región promotora del gen, *splicing* alternativo, variantes intrónicas, señales de poliadenilación y sitios de unión de microRNAs (**Figura 3**), lo que podría estar ejerciendo efecto en la diversidad de respuestas observadas en individuos sometidos a terapias farmacológicas con SSRIs (Heils et al., 1996; Ozsarac et al., 2002; Mackenzie et al., 1999; Baudry et al., 2010).

Existe un polimorfismo de tipo VNTR descrito en la región promotora del gen *SLC6A4* denominado 5-HTTLPR consiste en un alelo corto ("s") de 14 repeticiones y un alelo largo ("l") de 16 repeticiones, donde cada repetición consiste de 22 nucleótidos y en consecuencia la diferencia entre ambos alelos es de 44 pares de bases (Heil et al., 1996; Greenberg et al., 1999). El alelo "s" ha sido asociado con una actividad transcripcional disminuida y una disminución en la eficiencia de recaptación de serotonina (Lesch et al., 1996). La frecuencia del alelo l en población asiática fue descrita como el 20% (Mizuno et al., 2006) y en población chilena Bustos et al., 2006 describió una frecuencia del 7% (Bustos, 2006).

Posterior a la descripción del polimorfismo 5-HTTLPR en 1998 se publicó la primera demostración de una asociación entre la respuesta al tratamiento con fluvoxamina y la presencia de individuos portadores de al menos un alelo con la variante l en

comparación a individuos homocigotos para la variante s (Smeraldi et al., 1998). Un gran número de investigaciones han mostrado una asociación de una respuesta más rápida a terapia farmacológica en individuos portadores de al menos un alelo que presente la variante l (Serretti et al., 2004; Serretti et al., 2005; Lesch y Gutknecht, 2005, Silva et al., 2007) pero estudios en poblaciones asiáticas han contrastado estos resultados (Kim et al., 2000; Yoshida et al., 2002).

Estudios genéticos han mostrado una asociación entre 5-HTTLPR e impulsividad, comportamiento suicida y desórdenes en la alimentación sugiriendo que la presencia de una variante específica representaría un factor de vulnerabilidad a estas condiciones clínicas en que ocurre una desregulación de la vía central de 5-HT (Lesch et al., 1996; Bellivier et al., 2000; Gorwood, 2004). Asimismo, Lesch et al., 1996 describió una asociación estadísticamente significativa entre el alelo s con alta puntuación en la evaluación para N (Lesch et al., 1996) y posteriormente un meta-análisis realizado en 2000 individuos arrojó una asociación significativa entre el alelo s y alta puntuación en la evaluación para N (Sen et al., 2004).

Existe un único trabajo realizado en población Chilena que presentaban depresión como diagnóstico en el que no se encontró asociación de este polimorfismo con la enfermedad (Rojas et al., 2015); además hay resultados aun no publicados en individuos diagnosticados con trastornos de personalidad en los que se observó una asociación entre la presencia de un alelo l y la puntuación en la escala de evaluación para ciertos rasgos de personalidad como neuroticismo (No publicado, Laboratorio Dr. Silva).

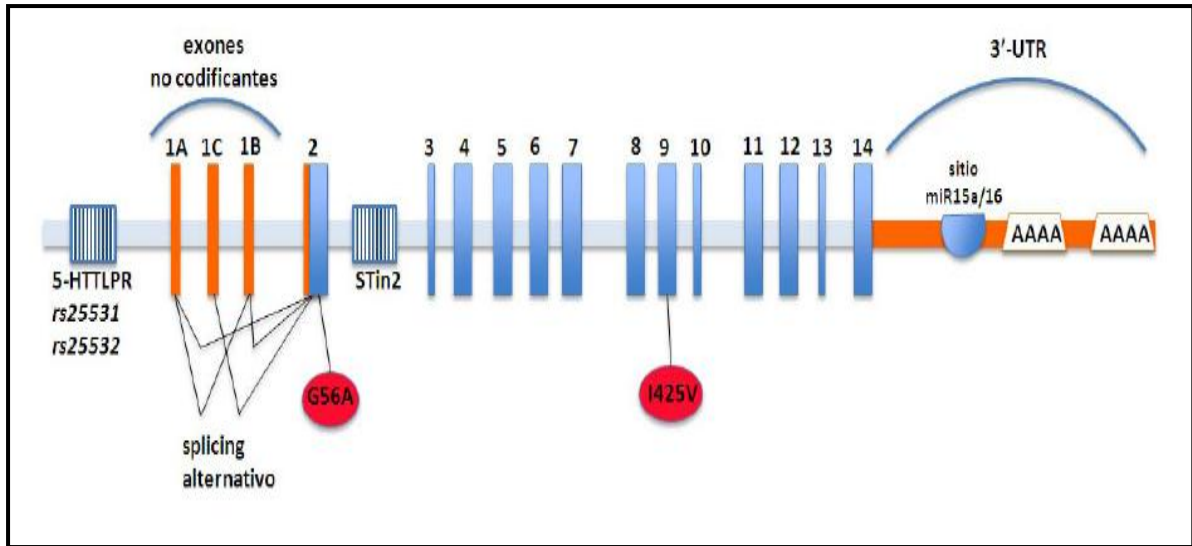


Figura 3: Esquema de la estructura genética de *SLC6A4* y las principales variantes genéticas. Se indican los polimorfismos ubicados en la región promotora, exones no codificantes (naranja), sitios de *splicing* alternativo, sitios de unión de miRNAs (semicírculo celeste) y los 14 exones que constituyen el gen (rectángulos celeste). (Moya et al., 2013).

Debido a lo previamente descrito en cuanto a asociaciones significativas que vinculan a las variantes polimórficas -116 C/G del gen *XBP1*, Val66Met del gen *BDNF* y 5-HTTLPR del gen *SCL6A4* con distintos trastornos mentales, principalmente trastornos de personalidad; además del interés de estudiar personalidad como endofenotipo con alta heredabilidad e impulsividad y suicidabilidad como variables clínicas con un alto componente biológico, el objetivo de esta tesis fue buscar una asociación entre las variantes polimórficas de los genes candidatos planteados con las variables clínicas mencionadas.

Hipótesis

Existe asociación entre los polimorfismos Val66Met del gen *BDNF*, 5-HTTLPR del gen *SCL6A4* y -166 C/G del gen *XBP1* con el diagnóstico trastorno afectivo bipolar II, trastorno límite de personalidad, y con variables cuantitativas de personalidad, impulsividad y suicidalidad en una muestra de individuos pertenecientes a la población Chilena.

Objetivo general

Estudiar la asociación entre los polimorfismos Val66Met del gen *BDNF*, 5-HTTLPR del gen *SCL6A4* y -166 C/G del gen *XBP1* con el diagnóstico trastorno afectivo bipolar II, trastorno límite de personalidad, y con variables cuantitativas de personalidad, impulsividad y suicidalidad en una muestra de individuos pertenecientes a la población Chilena.

Objetivos específicos

Estimar las frecuencias alélicas de los polimorfismos Val66Met del gen *BDNF*, 5-HTTLPR del gen *SCL6A4* y -166 C/G del gen *XBP1* en una muestra de individuos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar II y trastorno límite de la personalidad, y en controles sanos pertenecientes a la población chilena.

Comparar las frecuencias alélicas de los individuos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar II y trastorno límite de la personalidad con el grupo de controles sanos.

Cuantificar en una muestra de individuos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar II y trastorno límite de la personalidad, y en controles sanos los niveles de los rasgos de personalidad, neuroticismo, extraversión, amabilidad, apertura a la experiencia y responsabilidad.

Cuantificar en una muestra de individuos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar II y trastorno límite de la personalidad, y controles sanos los niveles de impulsividad y suicidalidad.

Comparar las frecuencias alélicas de los individuos diagnosticados con trastorno afectivo bipolar II y trastorno límite de personalidad, controles sanos con los niveles de los rasgos de personalidad, impulsividad y suicidalidad.

Identificar dentro de la muestra la posible existencia de subpoblaciones definidas por variables clínicas y genéticas.

Metodología

I. Sujetos Participantes

En el contexto del proyecto FONDECYT 107045 “*Estudio Comparativo Clínico y Genético entre pacientes con Trastorno Límite de Personalidad (TPL) y Trastorno Bipolar II (TAB II)*” dirigido por el Dr. Hernán Silva y desarrollado en la Clínica Psiquiátrica Universitaria y en el Programa de Genética Humana del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, se reclutó una muestra compuesta por dos grupos de pacientes, de entre 18 y 70 años de edad, un grupo de pacientes diagnosticados con TPL y otro con TAB II, de acuerdo a los criterios DSM-IV medidos por las entrevistas estandarizadas que se detallan más adelante. Los pacientes fueron seleccionados entre los consultantes de la Unidad de Trastornos de la Personalidad y de la Unidad de Trastornos Bipolares de la Clínica Psiquiátrica Universitaria y a la fecha el número de individuos reclutados es de 207. Los pacientes se encontraban estables clínicamente.

Además se reclutó una muestra de individuos sanos (n=84) la cual estuvo conformada por voluntarios; seleccionados entre los consultantes y funcionarios de los departamentos de cirugía y odontología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, así como entre estudiantes y funcionarios de la facultad de medicina de la Universidad de Chile; en los cuales se descartó la presencia de patologías incluidas en el DSM-IV por medio de entrevistas estandarizadas que se detallan más adelante. Los 291 individuos que conforman la muestra firmaron un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, para participar en estudios básico-clínico de este grupo de investigación.

Conociendo que en la población chilena existe un gradiente socio-genético (Valenzuela et al., 1987, Acuña et al., 2004) para controlar la estratificación como una variable confundente fueron reclutados individuos pertenecientes en su gran mayoría a la zona norte de la región metropolitana quienes pertenecerían a un mismo estrato socio- económico.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

TABII: Los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de TABII de acuerdo a los criterios de la Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) (First et al., 2002). Se excluyeron los pacientes que presentaban otros trastornos del eje I, CI (coeficiente intelectual) bajo o enfermedades médicas de importancia.

TPL: Los pacientes cumplieron los criterios para trastornos de personalidad del Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II). Se excluyeron los pacientes que presentaron algún trastorno del eje I según la SCID-I, CI bajo o enfermedades médicas de importancia.

Controles: Los sujetos pertenecientes a esta población fueron evaluados por un psiquiatra mediante la entrevista estructurada breve Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) (Sheehan et al., 1998) con la cual se determinó la ausencia de patologías psiquiátricas del eje I. Para descartar patologías psiquiátricas del eje II se empleó la versión abreviada de la entrevista estructurada IPDE (Loranger, 2001).

II. Evaluaciones Clínicas

Para establecer el diagnóstico categórico se usó la entrevista SCID-I. La Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos DSM-IV Axis I (SCID-I) es una entrevista aceptada y ampliamente utilizada para el diagnóstico de los trastornos DSM-IV Axis I (Axis I describe presencia de diagnósticos psiquiátricos clínicos; como esquizofrenia, depresión, etc.). Una evaluación del Eje I SCID con un paciente psiquiátrico suele durar entre una y dos horas, dependiendo de la complejidad de la historia psiquiátrica del sujeto y su capacidad para describir claramente episodios de síntomas actuales y pasadas, en comparación a la evaluación con un paciente no psiquiátrico que suele durar de media a una hora.

Para evaluar los rasgos de personalidad se usó la entrevista NEO-PI-R (McCrae y Costa; 1992). El Inventario de Personalidad Neo Revisado (NEO- PI-R) es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados en la evaluación de la personalidad

normal. El modelo de los cinco factores de personalidad es el recogido en el NEO y consta de 240 elementos a los que se responde mediante una escala de Likert (método de evaluaciones sumarias) de cinco opciones que permite la evaluación de neuroticismo, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad; cada uno de estos factores es descompuesto en 6 facetas que permite un análisis de la personalidad más fino.

Para evaluar impulsividad y suicidalidad se usaron las escalas BIS (Barrat, 1992) y SSI/SIS (Beck et al., 1979) respectivamente.

La escala de impulsividad de Barrat (BIS) es el instrumento más usado en psiquiátrica y psicología para evaluar la impulsividad. Esta escala consta de 30 elementos que se agrupan en tres subescalas: Impulsividad cognitiva, Impulsividad motora y Falta de planificación. Cada elemento tiene cuatro opciones de respuesta, con puntajes cada una de ellas, que corresponden a raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo y siempre o casi siempre.

La escala de ideación suicida (SSI) es un instrumento que evalúa la seriedad e intensidad con la que alguien pensó suicidarse. Esta escala consta de 19 elementos que se agrupan en cuatro subescalas: Actitud hacia la vida/muerte, Pensamientos o deseos suicidas, Proyecto de intento de suicidio y realización del intento proyectado. Cada elemento evaluado tiene tres opciones de respuesta con puntajes cada una de ellas.

La escala de intencionalidad suicida (SIS) es un instrumento que evalúa las características de la tentativa suicida y las circunstancias en las que se produjo. Esta escala consta de 20 elementos que se agrupan en tres subescalas y cada elemento tiene tres opciones de respuesta con puntajes cada una de ellas, pero solo son sumados los puntajes obtenidos para los elementos del 1 al 15.

III. Análisis Genéticos

En esta tesis se utilizó muestras de ADN que habían sido previamente extraídas desde sangre periférica, siguiendo los protocolos que se detallan a continuación.

Extracción de Sangre

Se obtuvieron muestras de sangre periférica de cada uno de los individuos participantes mediante venopunción y fue recogida en tubos al vacío que contenían EDTA como anticoagulante. Las muestras fueron almacenadas transitoriamente hasta la extracción de ADN a 4 grados celsius y en algunos casos las muestras de sangre fueron almacenadas por un tiempo mayor a -20 grados Celsius.

Extracción de ADN

La extracción se efectuó partir de ADN obtenido de linfocitos de sangre periférica utilizando un kit comercial y siguiendo las recomendaciones entregadas por el fabricante (Genomic DNA Extraction, Favorgen). La calidad del ADN se evaluó mediante electroforesis en geles de agarosa al 1% p/v en tampón TBE 0.5X y tinción con SYBR GREEN o bromuro de etidio para la observación de las bandas en transiluminador UV. Además, se realizó la cuantificación de cada muestra de ADN utilizando el espectrofotómetro de microplacas Epoch Mikro-Volume

Genotipificación de Val66Met del gen *BDNF*

Las variantes alélicas del sitio Val66Met del gen *BDNF* (rs6265) se originan por la transición G→A en la posición 196 de la secuencia de este gen. La genotipificación del SNP se realizó mediante RT-PCR (Real Time PCR), específicamente utilizando la técnica de discriminación alélica TaqMan® SNP Genotyping Assays de Applied Biosystems.

Los componentes de la reacción de RT-PCR son en concentración y volumen los indicados a continuación:

REACTIVOS	CANTIDAD (ul)
H ₂ O	5.5
Mastermix (2X)	2
TaqMan Assay (20X)	0.50
ADN (5 ng/UI)	2
Volumen Final	10

La mezcla de reacción, que incluye Master mix Taqman universal y la sonda fue preparada bajo campana de flujo laminar y se mantuvo en hielo. El ADN fue incorporado fuera de la campana de flujo laminar, evitando la incidencia de luz directa.

El RT-PCR fue realizado en un equipo Applied Biosystem disponible en el Programa de Genética Humana.

El protocolo de amplificación utilizado es el siguiente:

- Pre PCR: 60°C durante 30 minutos.
- 95°C durante 10 minutos.
- 95°C durante 15 minutos seguido de un ciclo a 60°C durante 1 minuto (42 veces).
- Post PCR: 60°C durante 30 minutos.

Se utilizaron los siguientes controles:

- Control Negativo: Master Mix sin ADN.
- Control positivo para GG: muestra con genotipo conocido.
- Control positivo para AA: muestra con genotipo conocido.
- Control positivo AG: muestra con genotipo conocido.

La genotipificación se realizó a partir de la interpretación de los gráficos obtenidos usando el software StepOne el cual está incorporado en el equipo.

Genotipificación de -166 C/G del gen *XBP1*

El polimorfismo -116 C/G del gen *XBP1* (rs2269577) se origina por la transición C→G en la posición -116 de la secuencia de este gen. La genotipificación del SNP también se realizó mediante RT-PCR (Real Time PCR), utilizando la técnica de discriminación alélica TaqMan® SNP Genotyping Assays de Applied Biosystems.

Los componentes de la reacción de RT-PCR son los indicados a continuación:

REACTIVOS	CANTIDAD (ul)
H ₂ O	5.5
Mastermix (2X)	2
TaqMan Assay (20X)	0.50
ADN (5 ng/UI)	2
Volumen Final	10

Las condiciones y cuidados realizados para este análisis son los mismos descritos anteriormente.

Se utilizaron los siguientes controles:

- Control Negativo: Master Mix sin ADN.
- Control positivo para CC: muestra con genotipo conocido.
- Control positivo para CG: muestra con genotipo conocido.
- Control positivo GG: muestra con genotipo conocido.

Genotipificación de 5-HTTLPR del gen *SCL6A4*

La genotipificación se realizó mediante el método de PCR convencional. Los partidores empleados son 5'TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCC3' y 5'TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCCG3' (Wendland et al., 2006). La reacción se realizó en un volumen total de 17 ul; la mezcla contenía Buffer de Taq Polimerasa a una concentración de 5x, 2 mM de MgCl₂, 0.133 uM de dNTPs, 0.266 uM de los partidores (Forward y Reverse), 1 U de Taq Polimerasa y 3 ul de ADN genómico (50ng); el equipo utilizado es de marca Thermal Cycler Operations Manual, modelo PTC-100.

El programa de PCR utilizado se describe a continuación:

15 minutos a 95 grados Celsius

Repetición por 35 ciclos:

- 30 segundos a 94 grados Celsius
- 90 segundos a 67 grados Celsius
- 60 segundos a 72 grados Celsius

10 minutos a 72 grados Celsius.

Los productos de PCR se visualizaron mediante electroforesis en geles de agarosa al 2% p/v en tampón TBE 0.5X y tinción con SYBR GREEN o bromuro de etidio para la observación de las bandas en transiluminador UV. La amplificación por PCR permitió la obtención de fragmentos o bandas de 512 pb para el alelo I y 469 pb para el alelo S.

IV. Análisis Estadísticos

Se realizó estadística descriptiva e inferencial. Para las variables continuas se calcularon medidas de tendencia central (media y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar); se estudio su distribución y se realizaron comparaciones de medias entre los grupos mediante test paramétricos y no paramétricos dependiendo de la distribución. Para las variables categóricas se construyeron tablas de frecuencias y fueron realizadas pruebas de Chi cuadrado para realizar comparaciones de frecuencias entre los grupos.

Se realizaron ajustes del valor p por contrastes múltiples utilizando el método de Bonferroni.

Las variables de interés corresponden a:

- Variables genéticas (genotipos para los polimorfismos)
- Variables clínicas (puntajes en las escalas de medición de los rasgos de personalidad, impulsividad y suicidalidad)

- Diagnóstico por categorías del DSM

Además se efectuó análisis de clases latentes (LCA) (Steinley y Brusco, 2011; Acosta et al., 2008) con el objetivo de estudiar la existencia de subpoblaciones o subgrupos crípticos al interior de la muestra. LCA es una metodología que permite clasificar objetos similares en grupos (según datos observados), o clases latentes que se distinguen de otros por sus propiedades en relación a una o más variables (**Figura 4**) y que ofrece la ventaja de integrar variables de tipo categórica y continuas (Vermunt y Magidson, 2002), siempre basándose en la teoría de la probabilidad con el objetivo de probar la hipótesis.

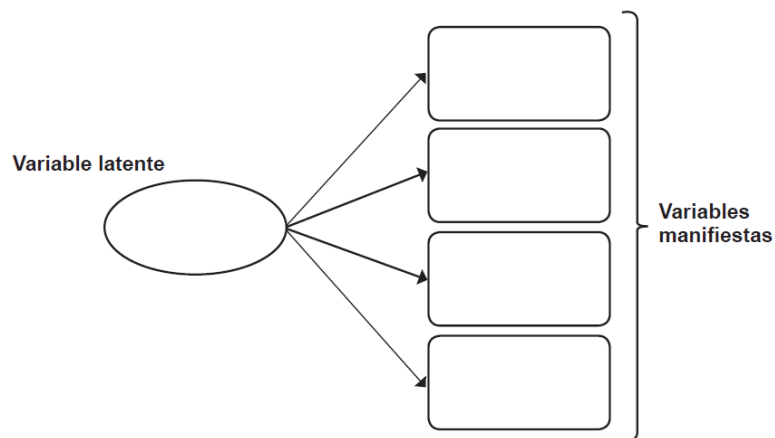


Figura 4: Modelo de Variable latente (modificado de Monroy., et al, 2009).

Monroy et al., 2009 plantean que LCA presenta las siguientes ventajas: Disminuye la complejidad de las escalas identificando un número menor de variables, explica las relaciones verdaderas entre las variables manifiestas controlando las fuentes de error, realiza estimaciones de la probabilidad de cada variable para pertenecer a una de las clases latentes y analiza los datos categóricos en las escalas en que fueron medidos. Este método de análisis estadístico ha sido aplicado en estudios de asociación genética en trastornos mentales ya que es útil por permitir dar cuenta de la complejidad de los fenotipos en estudio (Acosta et al., 2008, Acosta et al., 2011).

Intentando realizar una asociación genotipo- fenotipo en LCA se incluyeron variables de tipo clínicas que nos permiten identificar el fenotipo de los individuos

analizados, utilizando como covariable el diagnóstico psiquiátrico (TAB II y TPL) de los individuos estudiados. Por tanto, en este caso las clases latentes se obtuvieron directamente de diversos resultados para las evaluaciones clínicas.

El análisis LCA fue realizado por medio del software Latent Gold 4.0 que permite ajustar datos para el desarrollo de modelos que presentan un rango numérico determinado de clases latentes. Los modelos son comparados a través de medidas que tienen en cuenta tanto la bondad de ajuste como la parsimonia y para la evaluación del ajuste del modelo el estadístico más usado es el criterio de información bayesiana (bayesian information criterio, BIC), el cual pondera la bondad de ajuste de un modelo medido por el valor de máxima verosimilitud obtenido y su mayor utilidad es que permite analizar muestras con número reducido de casos. Para seleccionar el modelo se debe identificar el modelo que contenga el menor valor para BIC. El análisis de LCA requiere de un tamaño muestral de al menos 10 individuos por cada variable analizada en el estudio de posibles modelos a seleccionar para que los resultados presenten una potencia estadística significativa. En el presente trabajo se estudiaron diez variables mediante LCA; 5 variables para personalidad, 3 variables para impulsividad y 2 variables para suicidalidad. En consecuencia, el tamaño muestral requerido para que el análisis de LCA fuese estadísticamente significativo es de 100 individuos. Los individuos reclutados para este estudio son 230, es decir que el tamaño muestral permitió efectuar un análisis de LCA con una potencia y significación estadística válidas.

Para un estudio de asociación genética, considerando una significancia del 5%, potencia del 80%, la frecuencia alélica de los genotipos estudiados en la población, la diferencia entre proporciones en estudio, y el tamaño del efecto de las variantes alélicas sobre el fenotipo de interés, se requería de una muestra cuyo tamaño superara el número de individuos reclutados. Con el propósito de completar el estudio dentro del período correspondiente a esta tesis, se usaron los datos como un estudio exploratorio para proseguir el reclutamiento en una continuación del presente estudio.

Resultados

I. Características demográficas

La muestra está constituida por 291 individuos, de los cuales 207 son pacientes (142 TPL y 65 TAB II) y 84 son controles. De la muestra total de individuos estudiados, el 73,7% son mujeres y el 26,3% son hombres. El grupo de pacientes está compuesto por un 74,6% de mujeres y un 25,4% de hombres; y el grupo de controles está compuesto por un 66,7% de mujeres y un 33,3% de hombres (**Tabla 1**).

El valor mínimo y máximo de edad corresponden a 18 y 70 años y la media de edad en el total de individuos es de 33,7 años. El grupo total de pacientes, controles, pacientes TPL y pacientes TAB II presentan medias para la edad entre 32,5 y 33,7 años.

El 48,8% de los individuos corresponden a pacientes TPL, 22,3% a pacientes TAB II y el 28,9% corresponden a individuos control (**Tabla 1**).

Tabla 1: Características demográficas de los individuos estudiados.

	Frecuencia Mujeres	Frecuencia Hombres	Media de edad en mujeres (años)	Media de edad en hombres (años)	Rango edad en mujeres (años)	Rango edad en hombres (años)
Total Individuos (n=291)	73,7 (n=214)	26,3 (n=77)	34,7	34,5	18-70	18-68
Controles (n=84)	66,7 (n=56)	33,3 (n=28)	30,5	39,3	50-70	45-68
Pacientes (n=207)	74,6 (n=154)	25,4 (n=53)	34,1	32,9	18-70	18-48
Pacientes TAB II (n=65)	79,4 (n=52)	20,6 (n=13)	38,3	36,4	22-70	25-48
Pacientes TPL (n=142)	73,1 (n=104)	26,9 (n=38)	34,2	33,03	18-53	18-48

II. Estimación y comparación de frecuencias genotípicas y alélicas

Polimorfismo -116 C/G (rs2269577) del gen *XBP1*

El SNP del gen *XBP1* para el total de pacientes ($p=0,655$), para cada grupo de pacientes por separado TABII ($p=0,898$) y TPL ($p=0,517$) presentan frecuencias genotípicas que se encontraban en equilibrio de Hardy Weinberg, sin embargo en los controles estaban en desequilibrio ($p=0,034$) observándose una mayor cantidad de genotipos heterocigotos en comparación a los homocigotos para ambos alelos.

Al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas obtenidas para los pacientes y controles no se encontraron diferencias significativas ($p= 0,2361$ y $p=0,4963$ respectivamente). El genotipo con menor frecuencia corresponde al homocigoto para citosina (C/C) en el grupo de pacientes y controles (**Tabla 2**).

No fueron encontradas diferencias significativas al comparar los pacientes TPL y los pacientes TAB II en las frecuencias genotípicas ($p=0,598$) ni en las alélicas ($p=0,377$) (**Tabla 2**).

Al comparar el grupo de pacientes TPL y controles no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,4263$) ni en las alélicas ($p=0,7626$); y al realizar la comparación entre el grupo de pacientes TAB II y controles tampoco se encontraron diferencias significativas para las frecuencias genotípicas ($p=0,1796$) y alélicas ($p=0,2794$) (**Tabla 2**).

Tabla 2: Genotipos obtenidos para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados, en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas.

	Genotipos			Alelos	
	G/G	G/C	C/C	G	C
Controles (n=83)	0,422(n=35)	0,531(n=44)	0,047(n=4)	0,687(n=114)	0,313(n=52)
Pacientes (n= 176)	0,506(n=89)	0,421(n=74)	0,073(n=13)	0,716(n=252)	0,284(n=100)
Pacientes TAB II (n=59)	0,559(n=33)	0,373(n=22)	0,068(n=4)	0,746(n=88)	0,254(n=30)
Pacientes TPL (n=117)	0,479(n=56)	0,444(n=52)	0,077(n=9)	0,701(n=164)	0,299(n=70)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,2361), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,598), pacientes TAB II v/s controles (0,1796) y pacientes TPL v/s controles (0,4263).
Comparación de frecuencias alélicas (valor p): controles v/s pacientes (0,4963), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,377), pacientes TAB II v/s controles (0,2794) y pacientes TPL v/s controles (0,7626).

Bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia de citosina en el genotipo, los grupos de pacientes y controles fueron agrupados en GC + CC en comparación con GG. Al comparar el grupo de pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p=0,206$) (**Anexo 2: Tabla 1**). Al comparar el grupo de pacientes TPL y TAB II tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,340$), resultados similares a los observados al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo control ($p=0,425$) y el grupo de pacientes TAB II con el grupo control ($p=0,617$) (**Anexo 2: Tabla 1**).

En una segunda etapa de análisis fueron agrupados el grupo de pacientes y controles bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia de guanina en el genotipo (GC+GG y CC). En este caso tampoco se encontró diferencias significativas en ninguna de las comparaciones. Al comparar el grupo de pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p=0,436$) (**Anexo 2: Tabla 2**). Al comparar el grupo de pacientes diagnosticados con TPL y TAB II tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,827$), resultados similares a los obtenidos al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo control ($p=0,416$) y el grupo de pacientes TAB II con el grupo control ($p=0,617$) (**Anexo 2: Tabla 2**).

Polimorfismo Val66Met (rs6265) del gen *BDNF*

El SNP del gen *BDNF* para el total de pacientes ($p=0,840$), para cada grupo de pacientes por separado TABII ($p=0,771$) y TPL ($p=0,725$) y para controles ($p=0,288$) presenta frecuencias genotípicas que se encontraban en equilibrio de Hardy Weinberg.

Al comparar los pacientes y controles no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,711$) ni en las alélicas ($p=0,091$). El genotipo con menor frecuencia corresponde al homocigoto para adenina (A/A) en el grupo de pacientes y controles (**Tabla 3**).

Las frecuencias genotípicas y alélicas si presentaron diferencias significativas al comparar pacientes TPL y pacientes TAB II ($p=0,036$ y $p=0,010$ respectivamente) (**Tabla 3**).

Al comparar el grupo de pacientes TPL y controles no se encontraron diferencias en las frecuencias genotípicas ($p=0,293$) ni en las alélicas ($p=0,159$) y al realizar la comparación entre el grupo de pacientes TAB II y controles se obtuvieron similares resultados al comparar las frecuencias genotípicas ($p=0,366$) y alélicas ($p=0,231$) (**Tabla 3**).

Tabla 3: Genotipos obtenidos para el SNP Val66Met del gen *BDNF* en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados, en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas.

	Genotipos			Alelos	
	G/G	A/G	A/A	G	A
Controles (n=80)	0,553(n=44)	0,413(n=33)	0,037(n=3)	0,756(n=121)	0,244(n=39)
Pacientes (n=158)	0,588(n=93)	0,361(n=57)	0,051(n=8)	0,769(n=243)	0,231(n=73)
Pacientes TAB II (n=56)	0,464(n=26)	0,447(n=25)	0,089(n=5)	0,687(n=77)	0,313(n=35)
Pacientes TPL (n=102)	0,657(n=67)	0,314(n=32)	0,029(n=3)	0,813(n=166)	0,187(n=38)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,711), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,036), pacientes TAB II v/s controles (0,366) y pacientes TPL v/s controles (0,293).

Comparación de frecuencias alélicas (valor p): controles v/s pacientes (0,091), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,010), pacientes TAB II v/s controles (0,231) y pacientes TPL v/s controles (0,159).

Bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia de adenina en el genotipo los grupos de pacientes y controles fueron agrupados en AA+AG y comparados con GG. Al comparar el grupo de pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p=0,569$) (**Tabla 4**). Al comparar el grupo de pacientes TPL y TAB II fueron observadas diferencias significativas ($p=0,027$), resultados no observados al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo control ($p=0,118$) y el grupo de pacientes TAB II con el grupo control ($p=0,361$) (**Tabla 4**).

Tabla 4: Frecuencia genotípica para el SNP Val66Met del gen *BDNF* en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados agrupados en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/G y A/A y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G.

	Genotipos	
	G/G	A/G y A/A
Controles (n=80)	0,550(n=44)	0,450(n=36)
Pacientes (n=158)	0,588(n=93)	0,412(n=65)
Pacientes TAB II (n=56)	0,464(n=26)	0,536(n=30)
Pacientes TPL (n=102)	0,657(n=67)	0,343(n=35)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,569), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,027), pacientes TAB II v/s controles (0,361) y pacientes TPL v/s controles (0,118).

En una segunda etapa de análisis el grupo de pacientes y controles fueron agrupados bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia de guanina en el genotipo (GG+AG y AA). En este caso tampoco se encontró diferencias significativas en ninguna de las comparaciones. Al comparar el grupo de pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p=0,648$) (**Anexo 2: Tabla 3**). Al comparar el grupo de pacientes TPL y TAB II tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,132$), resultados similares a los obtenidos al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo control ($p=0,773$) y el grupo de pacientes TAB II con el grupo control ($p=0,199$) (**Anexo 2: Tabla 3**).

Polimorfismo 5HTTLPR del gen *SCL6A4*

El VNTR del gen *SCL6A4* para el total de pacientes ($p=0,717$), para cada grupo de pacientes por separado TAB II ($p=0,297$) y TPL ($p=0,456$) y para controles ($p=0,900$) presenta frecuencias genotípicas que se encontraban en equilibrio de Hardy Weinberg.

Al comparar pacientes y controles no se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,901$) ni en las alélicas ($p=0,867$).

No fueron encontradas diferencias significativas al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas entre los pacientes TPL y los pacientes TAB II ($p=0,386$ y $p=0,312$ respectivamente) (**Tabla 5**).

Al comparar el grupo de pacientes TPL y controles no se encontraron diferencias significativas para las frecuencias genotípicas ($p=0,891$) ni en las alélicas ($p=0,667$) y al realizar la comparación entre el grupo de pacientes TAB II y controles se obtuvieron similares resultados para las frecuencias genotípicas ($p=0,304$) y alélicas ($p=0,164$) (**Tabla 5**).

Tabla 5: Genotipos obtenidos para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en pacientes (TAB II y TPL) y controles analizados en conjunto con sus frecuencias genotípicas y alélicas respectivas.

	Genotipos			Alelos	
	I/I	I/s	I/s	I	s
Controles (n=73)	0,232 (n=17)	0,506 (n=37)	0,262 (n=19)	0,486 (n=71)	0,514 (n=75)
Pacientes (n= 170)	0,276 (n=47)	0,512 (n=87)	0,212 (n=36)	0,532 (n=181)	0,467 (n=159)
Pacientes TAB II (n=64)	0,297 (n=19)	0,547 (n=35)	0,156 (n=10)	0,570 (n=73)	0,429 (n=55)
Pacientes TPL (n=106)	0,264 (n=28)	0,491 (n=52)	0,245 (n=26)	0,509 (n=108)	0,491 (n=104)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,901), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,386), pacientes TAB II v/s controles (0,304) y pacientes TPL v/s controles (0,891).

Comparación de frecuencias alélicas (valor p): controles v/s pacientes (0,867), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,312), pacientes TAB II v/s controles (0,164) y pacientes TPL v/s controles (0,667).

Los grupos de pacientes y controles fueron agrupados bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia del alelo I en el genotipo, agrupando los genotipos I/s y I/I y comparándolos con s/s. Sin embargo al comparar el grupo de pacientes y controles no se observaron diferencias significativas ($p=0,407$) (**Anexo 2: Tabla 4**). Al comparar el grupo de pacientes TPL y TAB II no fueron observadas diferencias significativas ($p=0,181$), resultados similares a los observados entre pacientes TPL y controles ($p=0,820$), y entre pacientes TAB II y controles ($p=0,136$) (**Anexo 2: Tabla 4**).

En una segunda etapa de análisis fueron agrupados el grupo de pacientes y controles bajo la suposición que el alelo de riesgo corresponde a la presencia del alelo s en el genotipo, agrupando los genotipos ss + Is y compararlos con II. Sin embargo al comparar ambos grupos no se observaron diferencias significativas ($p=0,479$) (**Anexo 2: Tabla 5**). Al comparar el grupo de pacientes diagnosticados con TPL y TAB II tampoco se observaron diferencias significativas ($p=0,723$), resultados similares a los obtenidos al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo control ($p=0,635$) y el grupo de pacientes TAB II con el grupo control ($p=0,395$) (**Anexo 2: Tabla 5**).

III. Análisis Clínicos

Rasgos de personalidad

Las medias de los puntajes para los 5 rasgos de personalidad en el total de pacientes (TAB y TPL) se muestran en la **Tabla 6**, donde podemos observar que la media más alta fue observada para el rasgo neuroticismo y la más baja para el rasgo responsabilidad.

Los puntajes obtenidos para los rasgos de personalidad no presentaron distribución normal.

Al comparar la media del puntaje para los rasgos de personalidad entre el grupo de pacientes TPL y TAB II, mediante la prueba estadística Mann-Whitney, fue posible observar diferencias significativas para los rasgos neuroticismo ($p=0,048$), Apertura a

la experiencia ($p=0,002$) y responsabilidad ($p=0,015$) (**Tabla 6 y Figura 5**); pese a estas diferencias fue observada superposición de puntajes para estos 3 rasgos.

Tabla 6: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes (TPL y TAB II).

	Media-Desviación estándar Pacientes	Media-Desviación estándar Pacientes TPL	Media-Desviación estándar Pacientes TAB II	Valor p
Neuroticismo (n=165)	70,41 ± 13,9	70,9 ± 15,1(n=135)	67,8 ± 6,4(n=30)	0,048
Extroversión(n=165)	42,54 ± 15,3	42,3 ± 16,1(n=135)	43,7 ± 11,2(n=30)	0,643
Amabilidad(n=159)	39,35 ± 10,2	39,8 ± 10,5(n=129)	37,2 ± 8,5(n=30)	0,233
Responsabilidad(n=159)	38,64 ± 11,02	38,7 ± 11,4(n=129)	34,2 ± 7,9(n=30)	0,015
Apertura a la experiencia(n=159)	51,52 ± 14,1	53,2 ± 14,4(n=129)	44,3 ± 9,1(n=30)	0,002

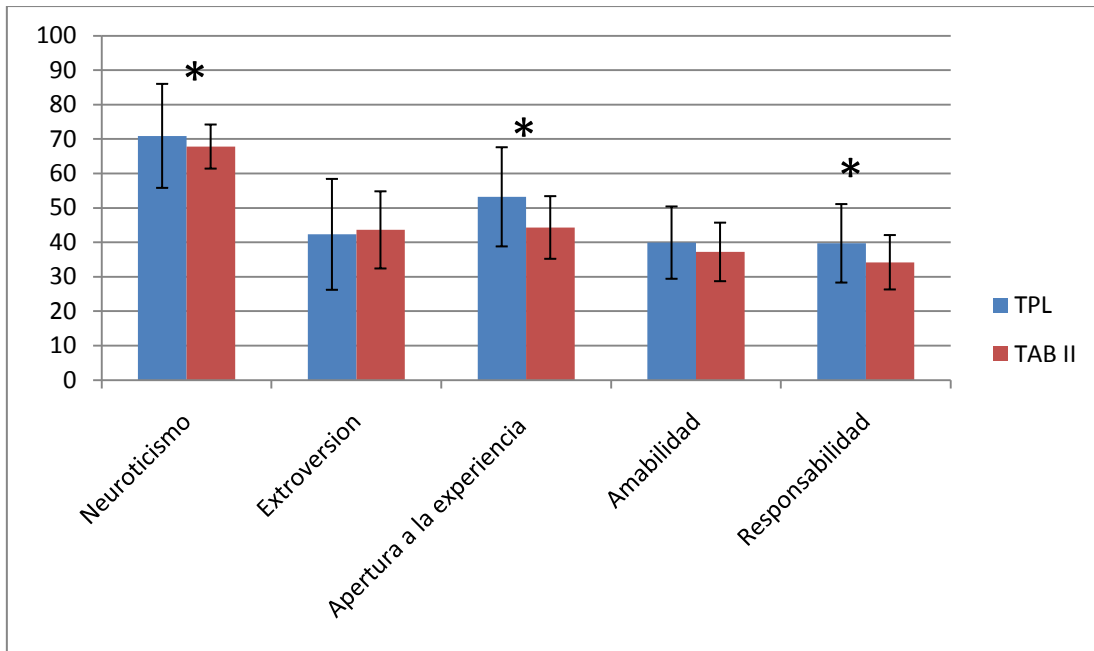


Figura 5: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad que presentaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes (TPL y TAB II) (* diferencias significativas: neuroticismo ($p=0,048$), Apertura a la experiencia ($p=0,002$) y responsabilidad ($p=0,015$)).

Impulsividad

La media de los puntajes para la escala de impulsividad de Barratt (BIS) en el grupo de pacientes y controles se presenta en la **Tabla 7**; donde es posible observar que la impulsividad motora presentó mayor puntuación en el grupo de pacientes ($p= 5 \times 10^{-5}$). La falta de planificación presentó un puntaje levemente más alto para el grupo de pacientes, aunque no alcanzó la significancia estadística ($p=0,074$).

Los puntajes obtenidos para la evaluación BIS no presentaron una distribución normal.

También fue posible observar diferencias significativas el Bis total entre ambos grupos ($p=0,003$) (**Tabla 7 y Figura 6**); pese a estas diferencias fue observada superposición de puntajes para impulsividad motora y Bis total.

Tabla 7: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de la impulsividad en el grupo de pacientes (TPL y TAB II) y controles.

	Media-Desviación estándar Pacientes (n=180)	Media-Desviación estándar Controles (n=21)	Valor p
Impulsividad motora	23,6 ± 6,9	13,9 ± 3,4	0,00005
Impulsividad Cognitiva	19,5 ± 6,1	22 ± 4,8	0,0798
Falta de planificación	23,5 ± 7,9	21,1 ± 5,3	0,0746
Bis total	66,6 ± 17,5	56 ± 11,6	0,0035

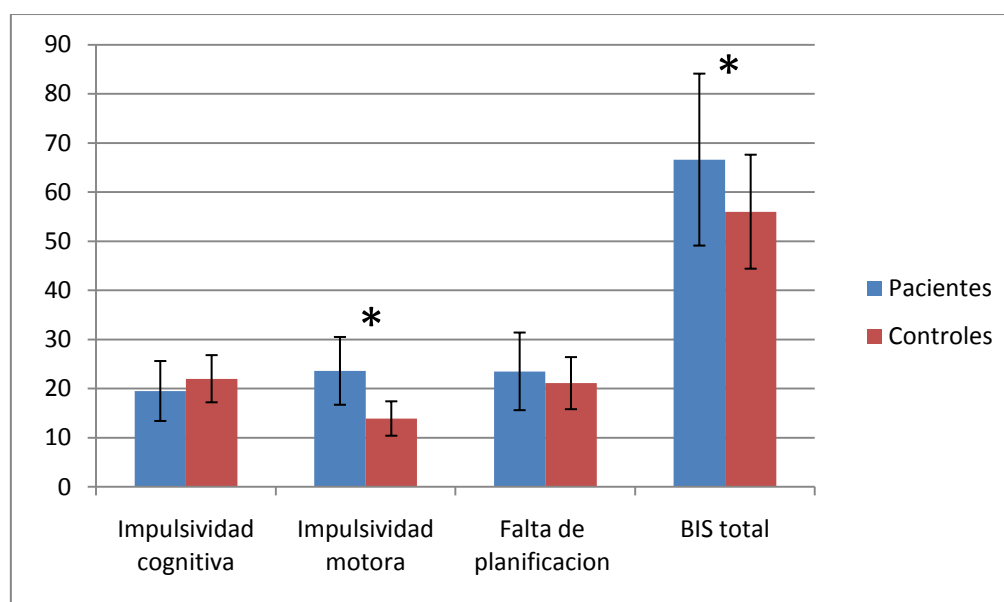


Figura 6: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de controles y pacientes (* diferencias significativas: impulsividad motora ($p= 5 \times 10^{-5}$) y BIS total 0,0035)).

Al comparar la media del puntaje para cada uno de los dominios de la escala de impulsividad entre el grupo de pacientes TAB II y pacientes TPL fue posible observar

diferencias significativas solo para impulsividad cognitiva entre ambos grupos (**Tabla 8** y **Figura 7**); en cambio al comparar el grupo de pacientes TPL con el grupo de controles fueron encontradas diferencias significativas para impulsividad motora y BIS Total (**Tabla 8** y **Figura 8**); pese a estas diferencias fue observada superposición de puntajes en estas comparaciones.

Finalmente al comparar el grupo de pacientes TAB II con el grupo de controles fueron encontradas diferencias para impulsividad motora, impulsividad cognitiva y Bis total (**Tabla 8**) (**Figura 9**); pese a estas diferencias fue observada superposición de puntajes para los tres dominios en los que fueron observadas diferencias significativas.

Tabla 8: Estadística descriptiva de los puntajes obtenidos en la evaluación para la impulsividad en el grupo de pacientes TPL y el grupo de pacientes TAB II, y estadística inferencial obtenida al comparar los puntajes de pacientes TPL y TAB II, pacientes TPL y controles y los puntajes de pacientes TAB II y controles.

	Media-Desviación estándar Pacientes TPL (n=120)	Media-Desviación estándar Pacientes TAB II (n=60)	Media-Desviación estándar Controles (n=21)	Valor p TPL vs TAB II	Valor p TPL vs control	Valor p TAB II vs Control
Impulsividad motora	23,8 ± 6,8	23,3 ± 6,9	13,9 ± 3,4	0,6170	0,000006	0,00000004
Impulsividad cognitiva	20,6 ± 6,4	17,4 ± 4,8	22 ± 4,7	0,0017	0,3548	0,0023
Falta de planificación	23,5 ± 7,5	23,7 ± 8,7	21,1 ± 5,3	0,7588	0,0786	0,1153
BIS Total	67,7 ± 17,1	64,4 ± 18,2	56 ± 11,6	0,2839	0,0016	0,0304

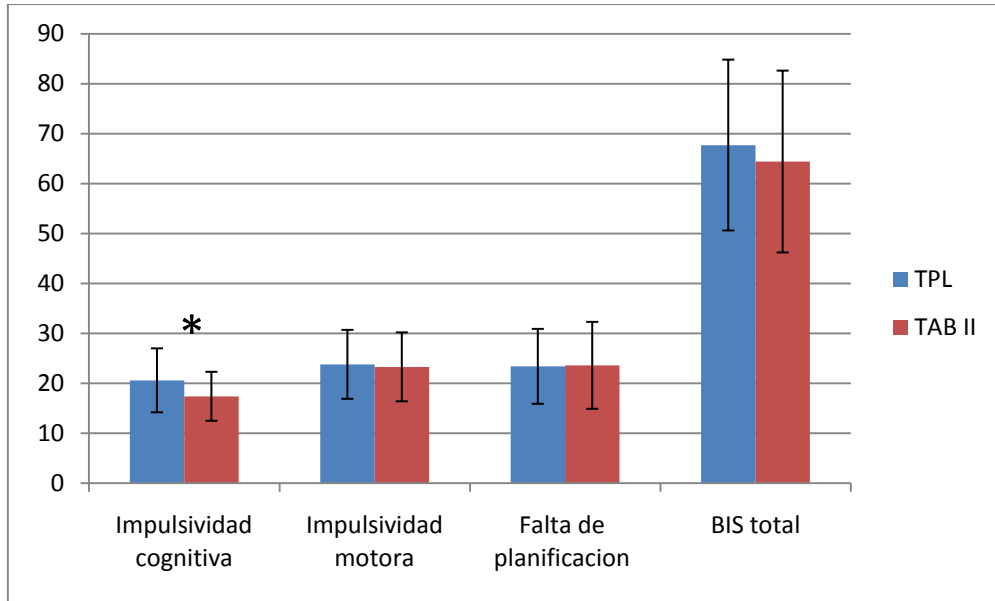


Figura 7: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TPL y TAB II (* diferencias significativas: Impulsividad cognitiva $p=0,0017$).

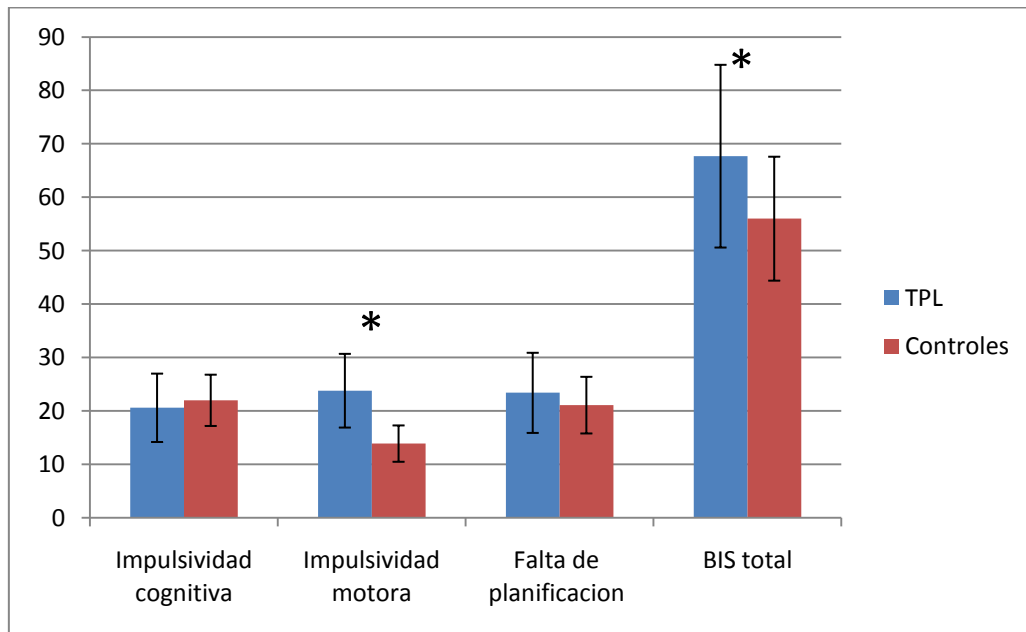


Figura 8: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TPL y controles (* diferencias significativas: Impulsividad motora $p=0,000006$, BIS total $p=0,0016$).

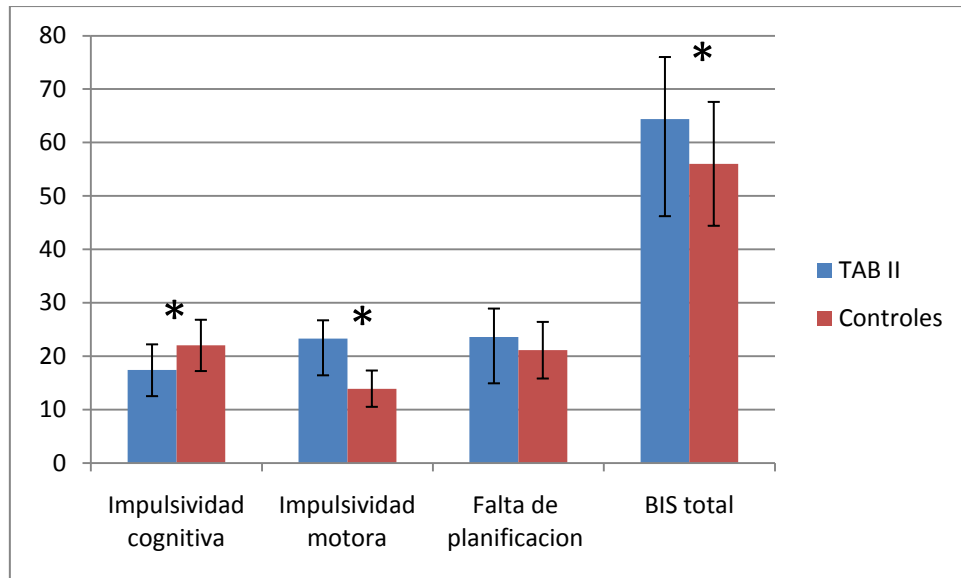


Figura 9: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad motora, impulsividad cognitiva, falta de planificación y BIS total en el grupo de pacientes TAB II y controles (* diferencias significativas: Impulsividad cognitiva $p=0,0023$, Impulsividad motora $p=0,0000004$ y BIS total $p=0,0304$).

Suicidalidad

Los puntajes para las evaluaciones Escala de ideación suicida (SIS) y Escala de intento suicida (SSI) en el total de pacientes (TAB II y TPL) mostraron modas de 0 para ambas evaluaciones. Los resultados de las evaluaciones para suicidalidad no presentaron distribución normal. Y las modas observadas al comparar el grupo de pacientes TPL y el de pacientes TAB II fueron diferentes, destacando el grupo TAB II que presentó tres valores para la moda (6, 7 y 15) a diferencia de los pacientes TPL que presentaron moda 0.

IV. Análisis de clases latentes

Personalidad: Apertura a la experiencia, responsabilidad, Amabilidad, Neuroticismo y Extroversión.

Los datos analizados para este modelo incluyen información de pacientes TAB II y TPL (n=159). El modelo de clases latentes que mejor se ajustó a los datos fue uno que incluyó dos clases (**Figura 10**).

Los parámetros que resultaron significativos con respecto a la predicción de pertenencia a una clase fueron neuroticismo ($p= 0.041$), apertura a la experiencia ($p=5,9 e^{-12}$), amabilidad ($p=1 e^{-13}$) y responsabilidad ($p=1 e^{-16}$).

La covariable incluida en el modelo fue el diagnóstico ($p= 0,0092$) resultando significativa.

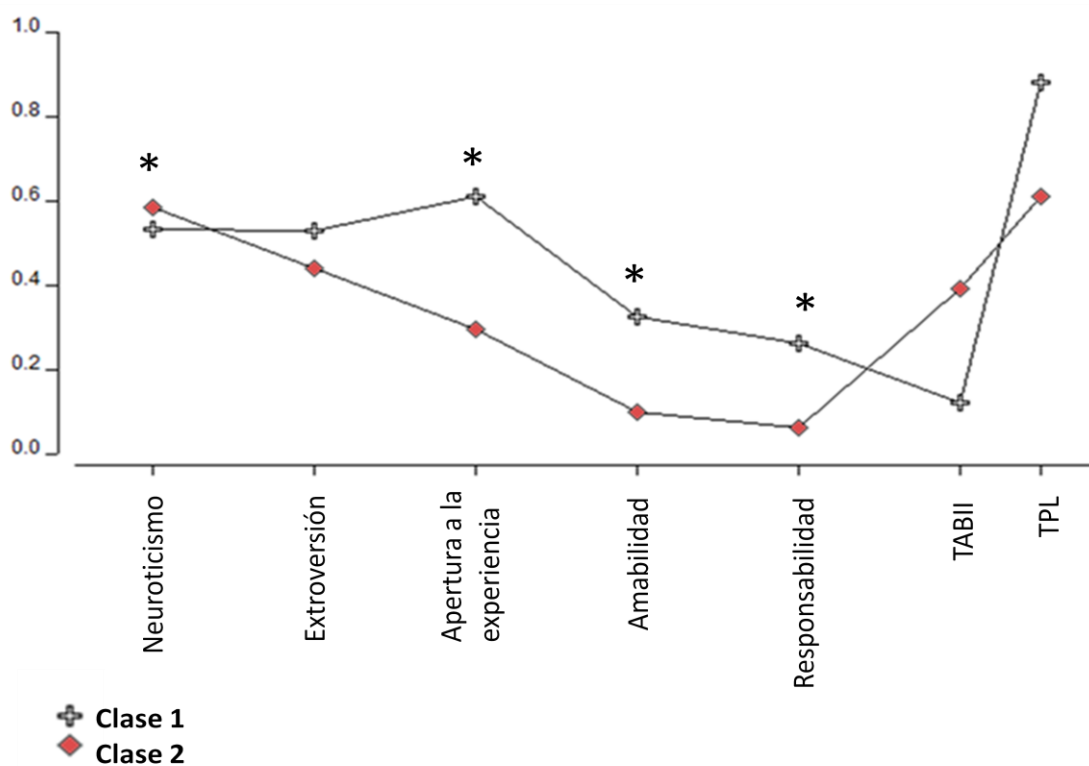


Figura 10: Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de los 5 rasgos de personalidad. En el eje X se representan las variables continuas y categoriales y en el eje Y una normalización realizada para variables continuas y proporción para variables categoriales con valores de 0 a 1 (* variables significativas: neuroticismo $p=0,041$, Apertura a la experiencia $p=5,9 e^{-12}$, Amabilidad $=1 e^{-13}$ y responsabilidad $p=1 e^{-16}$).

La clase 1 ($n=95$) está compuesta en un 94% por pacientes con TPL y en un 6% por pacientes TAB II. La clase 2 ($n=64$) está compuesta en un 61% por pacientes TPL y en un 39% por pacientes TAB II (**Figura 11**).

De la totalidad de los pacientes TPL el 69% pertenece a la clase 1 y para los pacientes TAB II el 81% pertenece a la clase 2 (**Figura 11**).

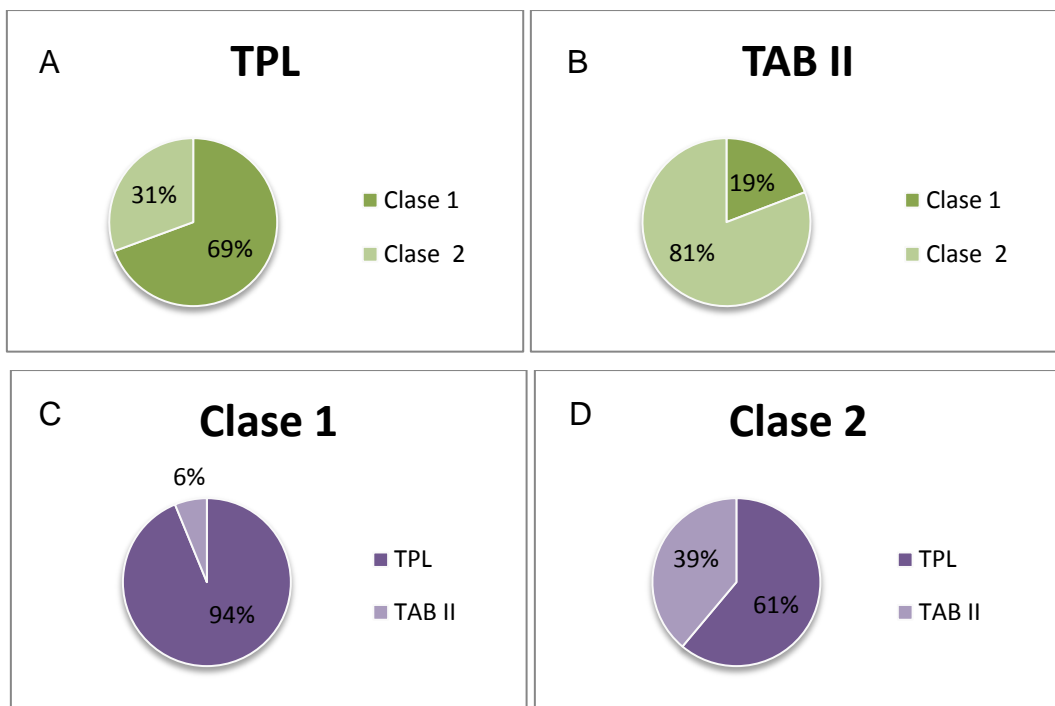


Figura 11: Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases (**A y B**) y la constitución de estas (**C y D**).

No se observaron diferencias significativas al comparar las frecuencias genotípicas ($p=0,310$) ni en las alélicas ($p=0,616$) para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* entre las clases 1 y 2 (**Anexo 3: Tabla 1**).

Al comparar las clases 1 y 2 del SNP Val66Met del gen *BDNF* las frecuencias genotípicas ($p=0,113$) no presentaron diferencias significativas, a diferencia de las frecuencias alélicas que si presentaron diferencias significativas ($p=0,0397$) (**Tabla 9**).

Tabla 9: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de cada una de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=72)	0,028(n=2)	0,319(n=23)	0,653(n=47)	0,113	0,188(n=27)	0,812(n=117)	0,039
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=48)	0,083(n=4)	0,438(n=21)	0,479(n=23)		0,302(n=29)	0,698 (n=67)	

Finalmente, no se observaron diferencias significativas al comparar las clases 1 y 2 para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en las frecuencias genotípicas ($p=0,785$) ni en las alélicas ($p=0,522$) (**Anexo 3: Tabla 2**).

Impulsividad

Los datos analizados para este modelo incluyen la información de pacientes TAB II y TPL (n=180). El modelo de clases latentes que mejor se ajustó a los datos fue uno que incluyó tres clases (**Figura 12**).

El parámetro que resultó significativo con respecto a la predicción de pertenencia a una clase fueron los tres dominios de la escala BIS, que corresponden a cognitivo ($p=4,8e^{-25}$), motor ($p=1,4e^{-120}$) y no planificación ($p=1,4e^{-30}$).

La covariable incluida en el modelo fue el diagnóstico ($p=0,11$) y no resultó significativa.

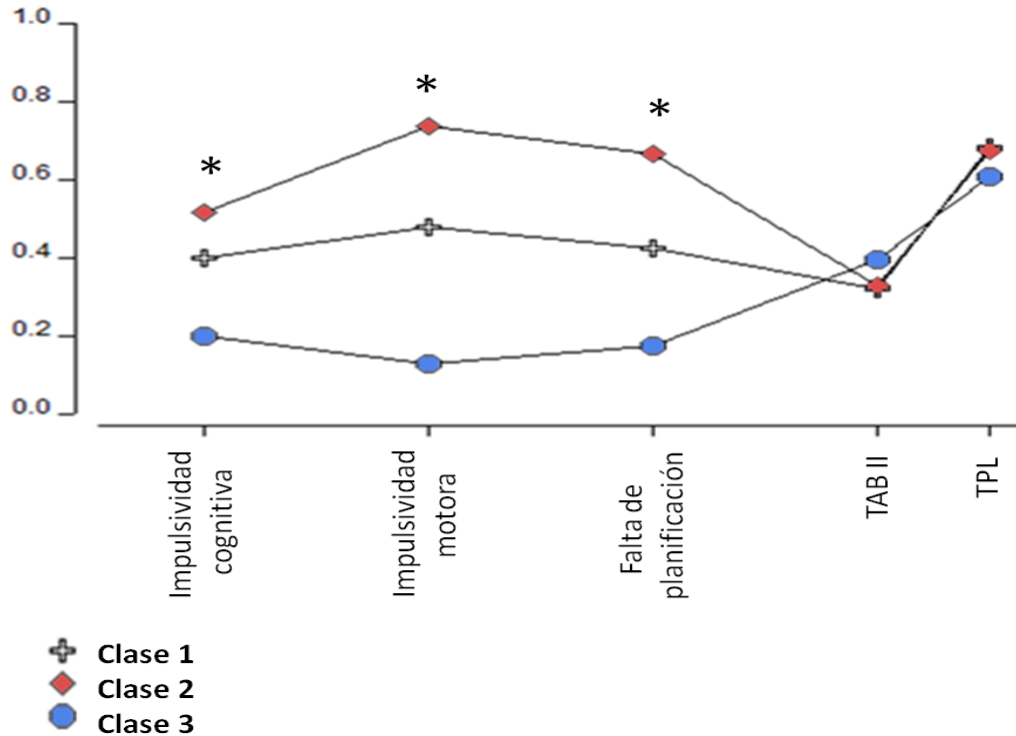


Figura 12: Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad mediante los tres dominios evaluados en BIS. En el eje X se representan las variables continuas y categoriales y en el eje y una normalización realizada para variables continuas y proporción para variables categoriales con valores de 0 a 1 (* variables significativas: impulsividad cognitiva ($p=4,8e^{-25}$), motora ($p=1,4e^{-120}$) y falta de planificación ($p=1,4e^{-30}$)).

La clase 1 ($n=88$) está compuesta en un 62% por pacientes con TPL y en un 38% por pacientes con TAB II. La clase 2 ($n=66$) está compuesta en un 61% por pacientes con TPL y en un 39% por pacientes con TAB II. La clase 3 ($n=26$) está compuesta en un 54% por pacientes con TPL y en un 46% por pacientes con TAB II (**Figura 13**).

De la totalidad de los pacientes TPL el 50% pertenece a la clase 1 y para los pacientes TAB II el 47% pertenece a la clase 1 (**Figura 13**).

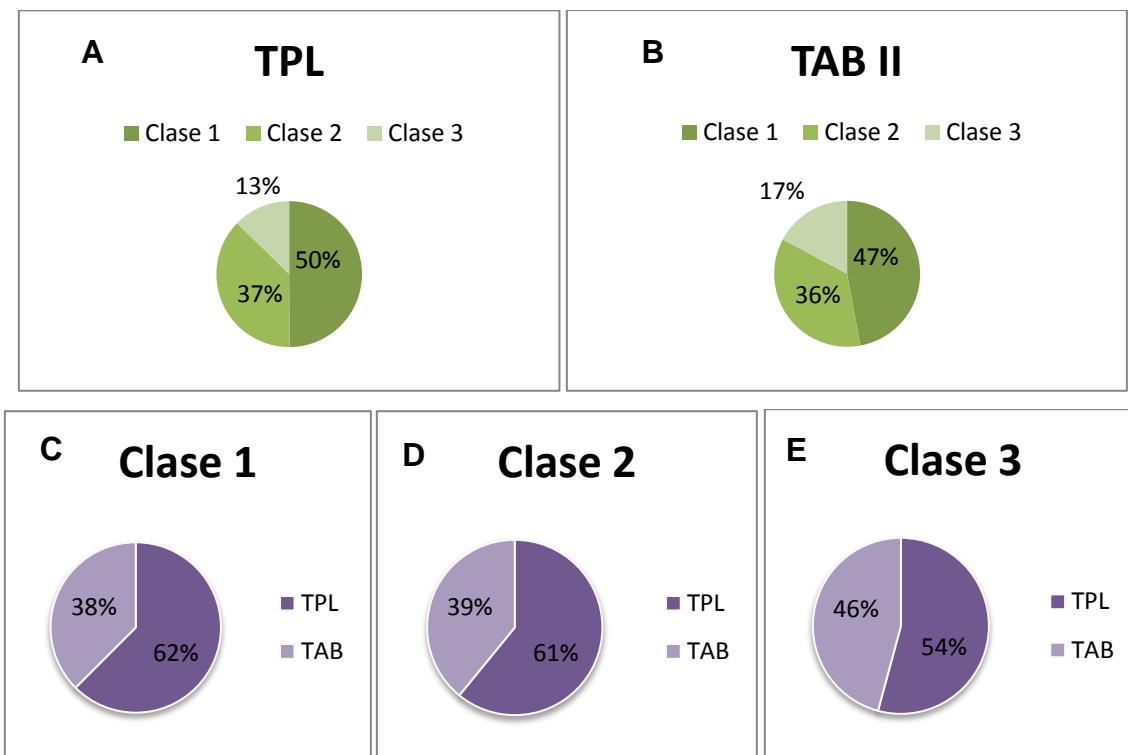


Figura 13: Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases (**A y B**) y la constitución de estas (**C, D y E**).

Al realizar comparaciones de las frecuencias genotípicas y alélicas entre las 3 clases para los tres polimorfismos estudiados no se encontraron diferencias significativas.

Por lo tanto, se realizaron reagrupamientos considerando como criterio de agrupación las puntuaciones obtenidas para la evaluación BIS consideradas como puntajes límite para ser considerado individuo control y paciente (**Anexo 3: Tabla 3, 4 y 5**).

Al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas de la clase 1/clase 2 con la clase 3 no se observaron diferencias significativas para las genotípicas ($p=0,343$) ni para las alélicas ($p=0,411$) para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* (**Anexo 3: Tabla 3**).

Las frecuencias genotípicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* no presentaron diferencias significativas ($p=0,204$) la clase 1/clase 2 con la clase 3. Lo mismo ocurre al comparar las frecuencias alélicas ($p=0,086$) (**Anexo 3: Tabla 4**).

Finalmente al comparar las clases 1/clase 2 con la clase 3 no se observó diferencias significativas para las frecuencias genotípicas ($p=0,383$) ni para las alélicas ($p=0,177$) para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* (**Anexo 3: Tabla 5**).

Impulsividad y Personalidad

Los datos analizados para este modelo incluyen información de pacientes TAB II y TPL ($n=143$). El modelo de clases latentes que mejor se ajustó a los datos fue uno que incluyó tres clases (**Figura 14**).

El parámetro que resultó significativo con respecto a la predicción de pertenencia a una clase fueron los tres dominios de la escala BIS, que corresponden a cognitivo ($p= 5,8e^{-11}$), motor ($p=3,6e^{-28}$) y no planificación ($p=6,3 e^{-20}$), en conjunto con los rasgos de personalidad neuroticismo ($p=0,0035$), apertura a la experiencia ($p=5 e^{-7}$), amabilidad ($p=2,1e^{-28}$) y responsabilidad ($p=1,9e^{-19}$).

El factor que no permite discriminar entre las diferentes clases fue extroversión ($p=0,57$).

La covariable incluida en el modelo fue el diagnóstico ($p= 0,0064$) y resultó significativa.

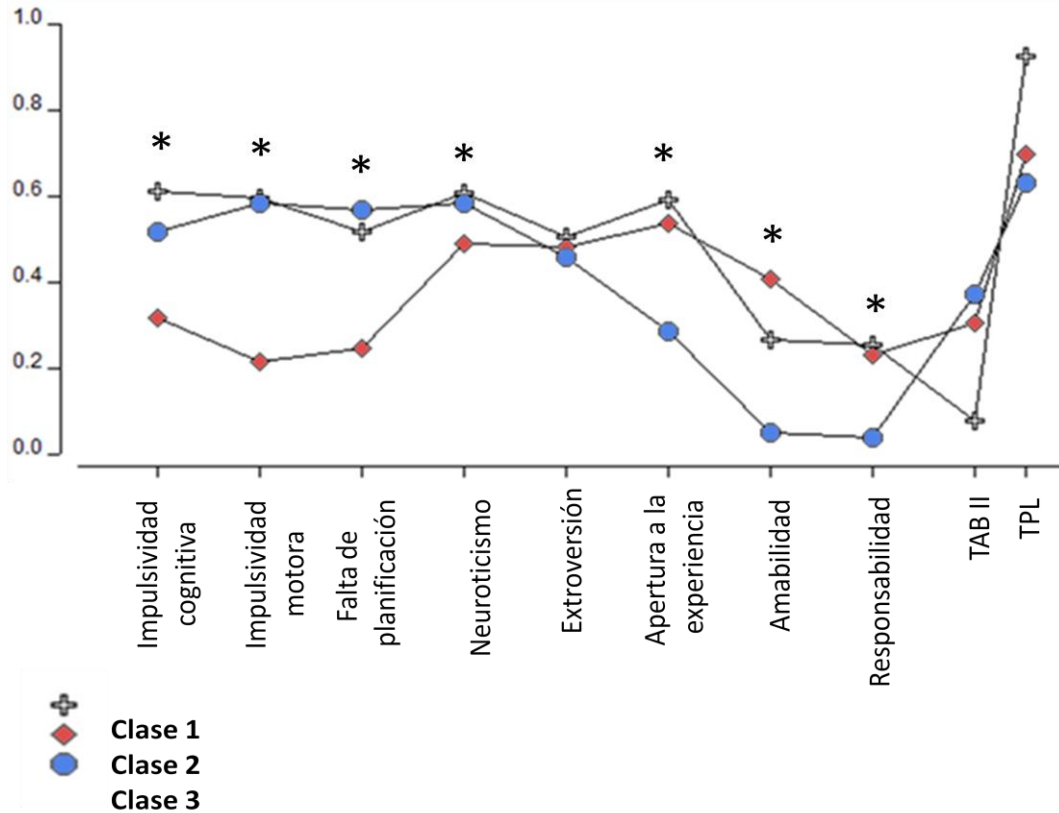


Figura 14: Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad y los 5 rasgos de personalidad. En el eje X se representan las variables continuas y categoriales y en el eje y una normalización realizada para variables continuas y proporción para variables categoriales con valores de 0 a 1 (* variables significativas: Cognitivo ($p=5,8e^{-11}$), motor ($p=3,6e^{-28}$) y no planificación ($p=6,3e^{-20}$), neuroticismo ($p=0,0035$), apertura a la experiencia ($p=5e^{-7}$), amabilidad ($p=2,1e^{-28}$) y responsabilidad ($p=1,9e^{-19}$)).

La clase 1 ($n=73$) está compuesta en un 86,3% por pacientes con TPL y en un 13,7% por pacientes con TAB II. La clase 2 ($n=36$) está compuesta en un 66,7% por pacientes con TPL y en un 33,3% por pacientes con TAB II. La clase 3 ($n=34$) está compuesta en un 61,8% por pacientes con TPL y en un 38,2% por pacientes con TAB II (**Figura 15**).

De la totalidad de los pacientes TPL el 58,3% pertenece a la clase 1 y para los pacientes TAB II el 37,1% pertenece a la clase 3 (**Figura 15**).

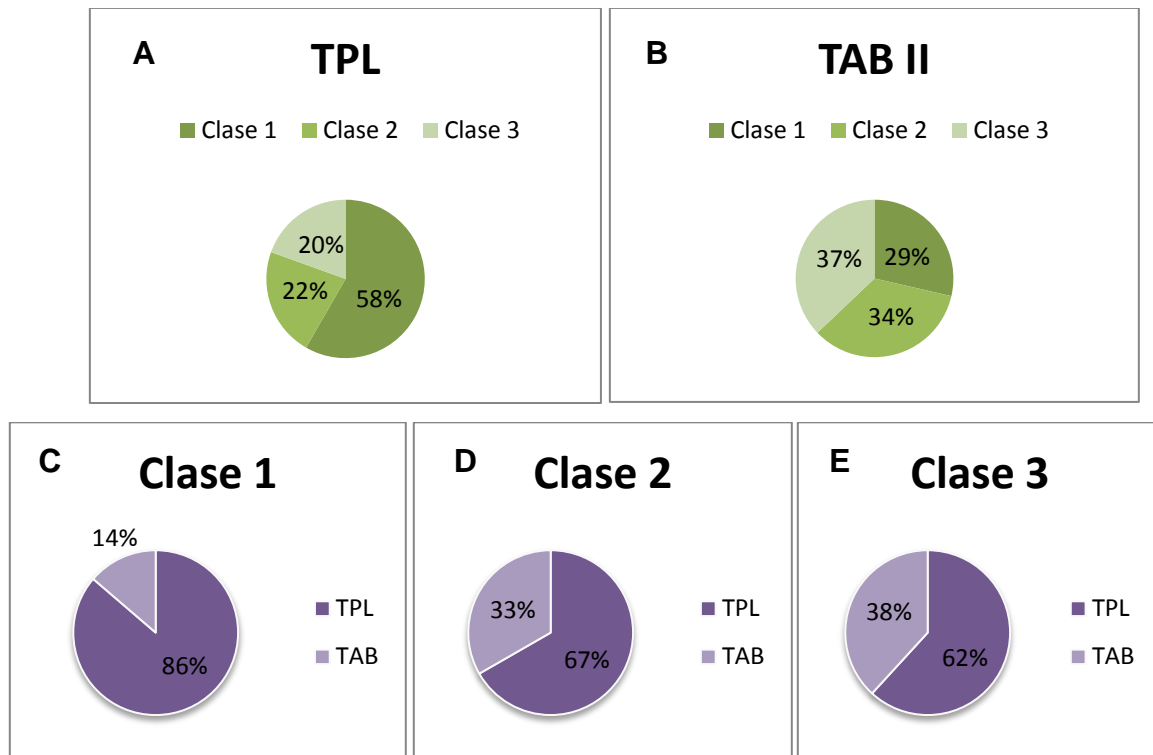


Figura 15: Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases (A y B) y la constitución de estas (C, D y E)

Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas entre las clases analizadas no se encontraron diferencias significativas, similares resultados obtenidos al reagrupar considerando los puntajes para las variables clínicas estudiadas (**Anexo 3: Tabla 6, 7, 8, 9, 10 y 11**).

Impulsividad y Suicidalidad

Los datos analizados para este modelo incluye información de pacientes TAB II y TPL (n=96). El modelo de clases latentes que mejor se ajustó a los datos fue uno que incluyó tres clases (**Figura 16**).

El parámetro que resultó significativo con respecto a la predicción de pertenencia a una clase fueron SSI ($p=7,6 e^{-9}$), SIS ($p=2,1 e^{-16}$) y los tres dominios de la escala

BIS, que corresponden al cognitivo ($p= 2,9 e^{-21}$), motor ($p=6,3 e^{-17}$) y no planificación ($p=1,4e^{-19}$).

La covariable incluida en el modelo fue el diagnóstico ($p= 0,021$) y resultó significativa.

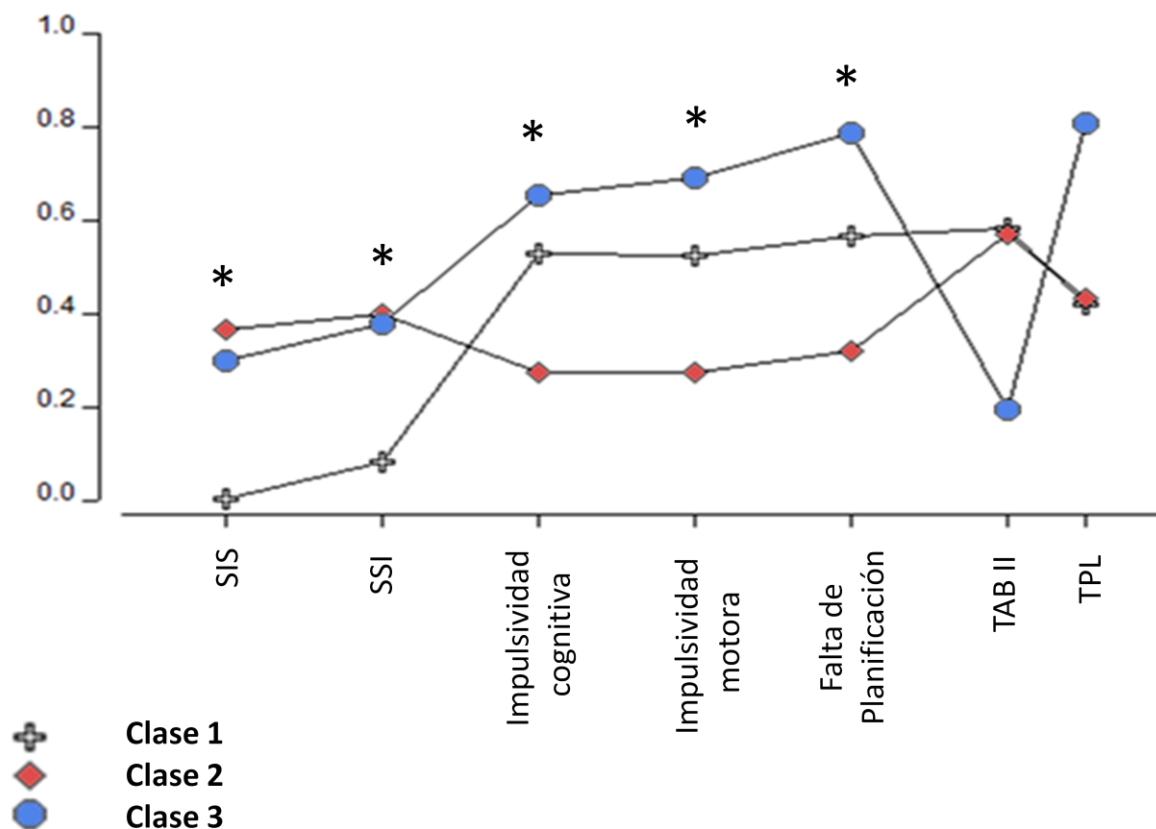


Figura 16: Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad y suicidalidad. En el eje X se representan las variables continuas y categoriales y en el eje y una normalización realizada para variables continuas y proporción para variables categoriales con valores de 0 a 1 (* variables significativas: SSI ($p=7,6 e^{-9}$), SIS ($p=2,1 e^{-16}$) y los tres dominios de la escala BIS, que corresponden al cognitivo ($p= 2,9 e^{-21}$), motor ($p=6,3 e^{-17}$) y no planificación ($p=1,4e^{-19}$)).

La clase 1 ($n=46$) está compuesta en un 45% por pacientes con TPL y en un 55% por pacientes TAB II. La clase 2 ($n=29$) está compuesta en un 43% por pacientes

con TPL y en un 57% por pacientes con TAB II. La clase 3 (n=21) está compuesta en un 83% por pacientes con TPL y en un 17% por pacientes con TAB II (**Figura 17**).

De la totalidad de los pacientes TPL el 40% pertenece a la clase 1 y para los pacientes TAB II el 57% pertenece a la clase 1 (**Figura 17**).

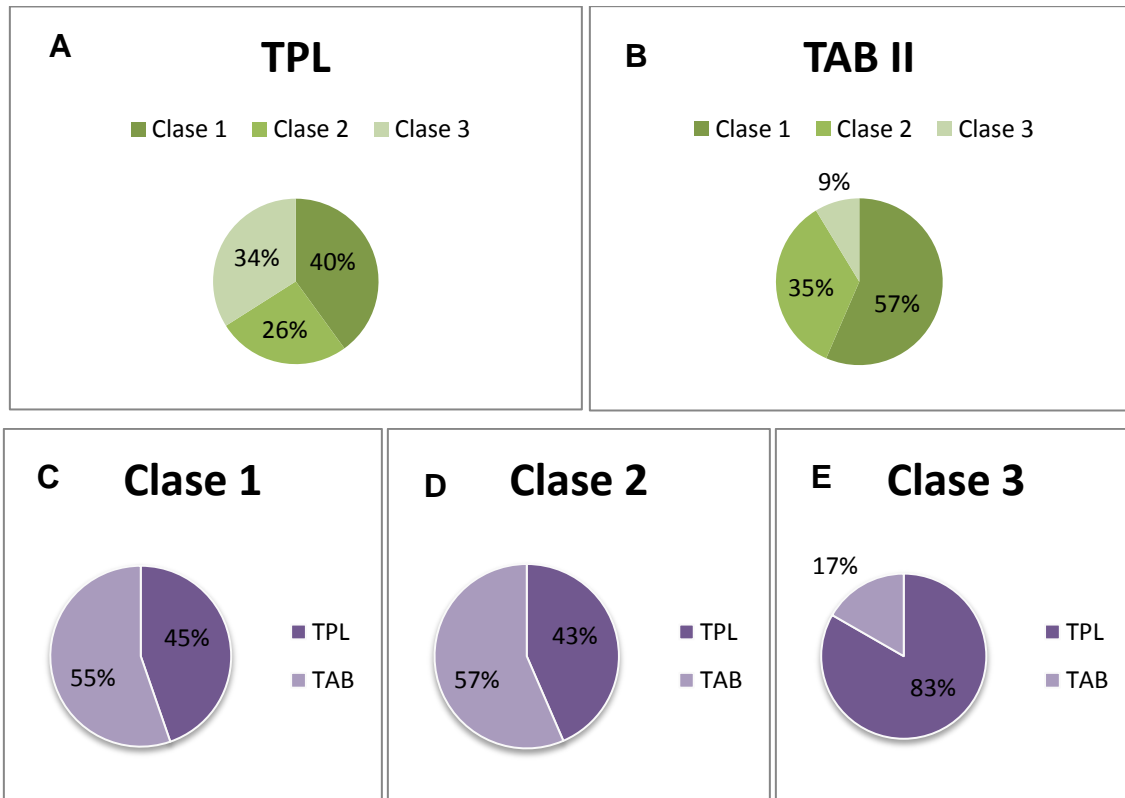


Figura 17: Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases (**A y B**) y la constitución de estas (**C, D y E**).

Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas entre las clases analizadas no se encontraron diferencias significativas.

Se realizaron reagrupamientos considerando los puntajes para las evaluaciones de suicidalidad como criterio de agrupación, fueron reagrupadas la clase 1/clase 3 por su alta media para ser comparado con la clase 1 que presentó baja media. Al comparar las frecuencias genotípicas no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,096$), y al comparar las frecuencias alélicas tampoco se

observaron diferencias significativas ($p=0,208$) para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* (**Anexo 3: Tabla 12**).

Al comparar las frecuencias para el SNP Val66Met del gen *BDNF* no se observó diferencias significativas para la genotípica ($p=0,094$) ni para la alélica ($p=0,098$) entre la clase 2/clase 3 y clase 1 (**Anexo 3: Tabla 13**).

Finalmente al comparar la clase 2/clase 3 con la clase 1 no se observaron diferencias significativas para las frecuencias genotípicas ($p=0,247$) ni para la alélicas ($p=0,389$) (**Anexo 2: Tabla 14**).

Se realizaron reagrupamientos considerando los puntajes para las evaluaciones de impulsividad como criterio de agrupación; fueron reagrupados la clase 1 y clase 3, y la clase 2 fue conservada.

Al comparar ambos grupos no se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,638$) ni para las alélicas ($p=0,374$) para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* (**Anexo 3: Tabla 15**).

Al comparar las frecuencias genotípicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* no se encontró diferencias significativas ($p=0,053$) entre ambos grupos y al comparar las frecuencias alélicas sí se encontró diferencias significativas ($p=0,025$) entre la clase 1/clase 3 y clase 2, diferencia que al ser ajustada por 3 utilizando el principio de Bonferroni, resultó no ser significativa con un valor p de 0,075 (**Tabla 10**).

Tabla 10: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1/ clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1/CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=51)	0,059(n=3)	0,509(n=26)	0,432(n=22)	0,053	0,314(n=32)	0,686(n=70)	0,025
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=22)	0 (n=0)	0,273(n=6)	0,727(n=16)		0,136 (n=6)	0,864(n=38)	

Finalmente al comparar las clases 1/clase 3 con la clase 2 no se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,736$) ni en las alélicas ($p=0,722$) para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* (**Anexo 3: Tabla 16**).

Impulsividad, Suicidalidad, Neuroticismo y extroversión.

Los datos analizados para este modelo incluyen información de pacientes TAB II y TPL ($n=68$). El modelo de clases latentes que mejor se ajustó a los datos fue uno que incluyó tres clases (**Figura 18**).

El parámetro que resultó significativo con respecto a la predicción de pertenencia a una clase fueron SSI ($p=9,8 e^{-7}$), SIS ($p=2,5 e^{-13}$); los tres dominios de la escala BIS, que corresponden a cognitivo ($p= 4,4 e^{-19}$), motor ($p=2,3 e^{-16}$) y no planificación ($p=1,1e^{-15}$) y neuroticismo ($p=0,040$). El factor que no permite discriminar entre las diferentes clases fue extroversión ($p=0,84$).

La covariable incluida en el modelo fue el diagnóstico ($p= 0,024$) y resultó significativa.

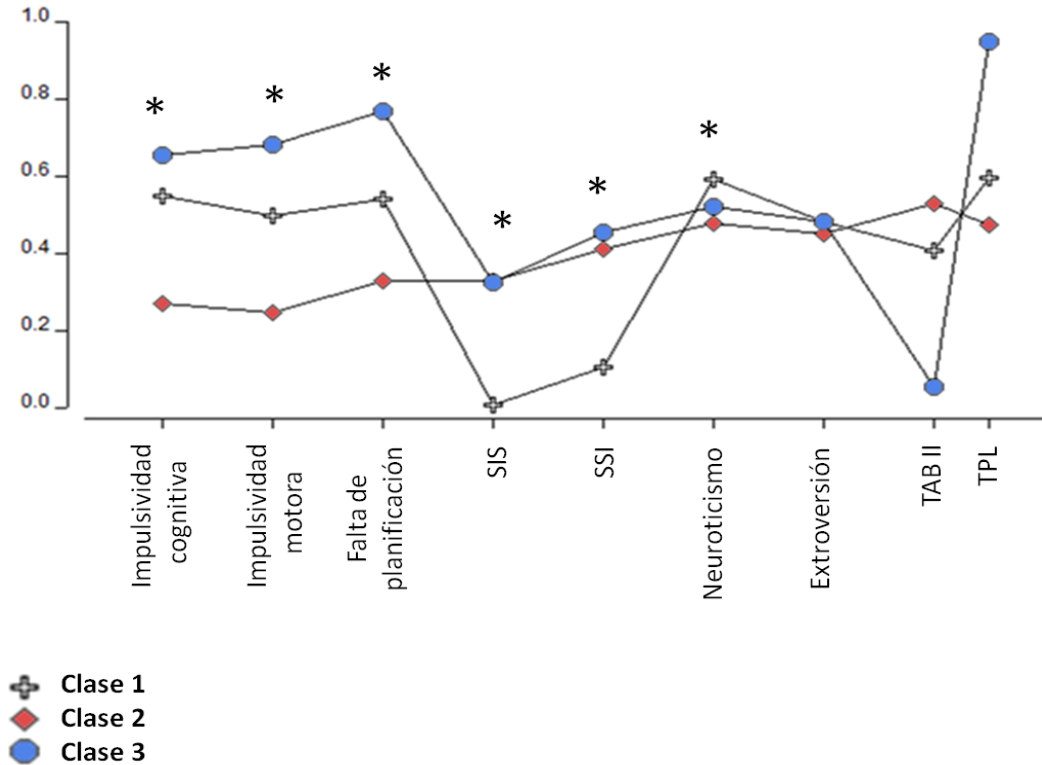


Figura 18: Representación gráfica del modelo de clases latentes seleccionado para el análisis de impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión. En el eje X se representan las variables continuas y categoriales y en el eje y una normalización realizada para variables continuas y proporción para variables categoriales con valores de 0 a 1 (* variables significativas: SSI ($p=9,8 e^{-7}$), SIS ($p=2,5 e^{-13}$); impulsividad cognitiva ($p= 4,4 e^{-19}$), impulsividad motora ($p=2,3 e^{-16}$), falta de planificación ($p=1,1e^{-15}$) y neuroticismo ($p=0,040$)).

La clase 1 ($n=28$) está compuesta en un 59% por pacientes con TPL y en un 41% por pacientes TAB II. La clase 2 ($n=23$) está compuesta en un 44% por pacientes con TPL y en un 56% por pacientes con TAB II. La clase 3 ($n=17$) está compuesta en un 92% por pacientes con TPL y en un 8% por pacientes con TAB II (**Figura 19**).

De la totalidad de los pacientes TPL el 39% pertenece a la clase 1 y el 37% a la clase 3 y para los pacientes TAB II el 50% pertenece a la clase 2 y el 46% a la clase 1 (**Figura 19**).

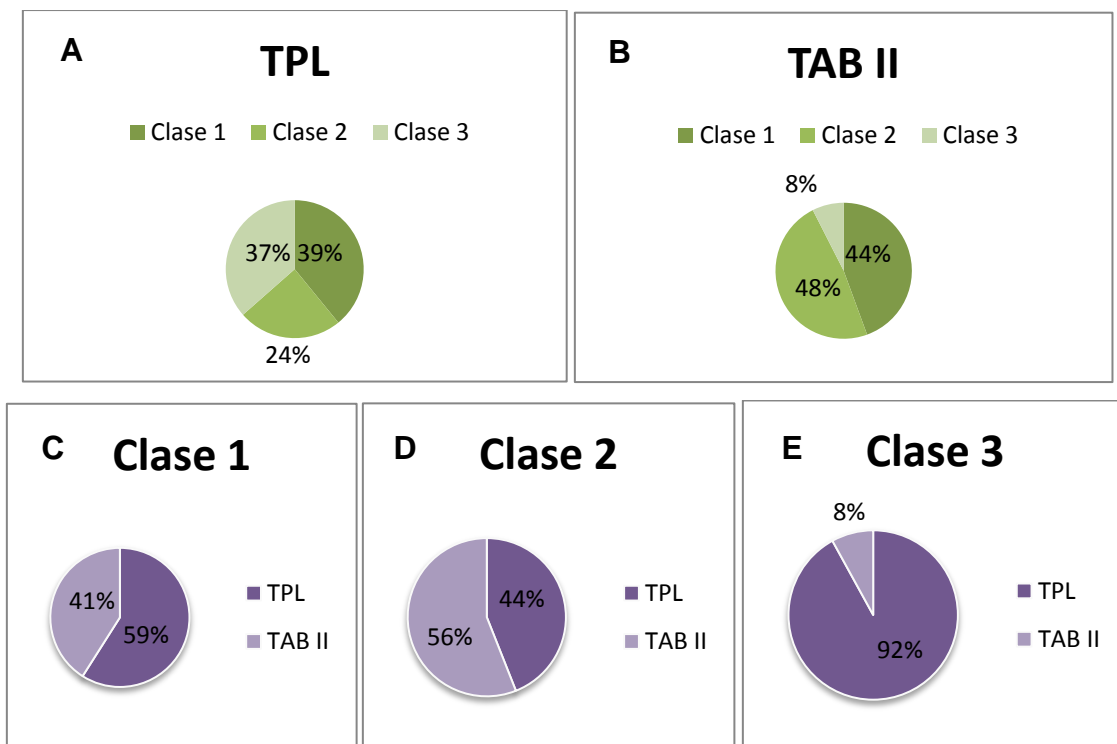


Figura 19: Gráficos representativos de la distribución de pacientes TPL y TAB II en cada una de las clases (**A y B**) y la constitución de estas (**C, D y E**).

Al comparar las frecuencias genotípicas entre las tres clases no se observaron diferencias significativas ($p=0,104$) a diferencia de las frecuencias alélicas que si permitieron observar diferencias significativas ($p=0,00085$) para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* (**Tabla 11**).

Tabla 11: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de cada uno de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=25)	0,600 (n=15)	0,280(n=7)	0,120 (n=3)	0,104	0,740 (n=37)	0,260 (n=13)	0,00085
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=20)	0,550 (n=11)	0,450 (n=9)	0 (n=0)		0,775 (n=31)	0,225 (n=9)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=17)	0,294 (n=5)	0,647 (n=11)	0,059 (n=1)		0,618 (n=21)	0,382 (n=13)	

Al comparar las clases 1, 2 y 3 para el SNP Val66Met del gen *BDNF* no se observaron diferencias significativas para las frecuencias genotípicas ($p=0,163$) ni alélicas ($p=0,202$) (**Anexo 3: Tabla 17**).

Finalmente al comparar clases 1, 2 y 3 para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* no se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas ($p=0,173$) y ni alélicas ($p=0,711$) (**Anexo 3: Tabla 18**).

Se realizaron reagrupamientos considerando los puntajes para las evaluaciones del rasgo de personalidad neuroticismo y suicidalidad como criterio de agrupación; reagrupando las clases 2 y 3 para ser comparados con la clase 1.

Al comparar las frecuencias genotípicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* entre ambos grupos no se observó diferencias significativas ($p=0,075$), resultados similares a lo observado para las frecuencias alélicas ($p=0,650$) (**Anexo 3: Tabla 19**).

El SNP Val66Met del gen *BDNF* tiene frecuencias genotípicas y alélicas que no presentaron diferencias significativas para las genotípicas ($p=0,158$) ni para las alélicas ($p=0,231$) entre la clase 2/clase 3 y clase 1 (**Anexo 3: Tabla 20**).

Finalmente al comparar las frecuencias genotípicas entre los grupos se observaron diferencias significativas ($p=0,044$) diferencia que al ser ajustada por 2 utilizando el principio de Bonferroni, resultó no ser significativa con un valor p de 0,088; similar a lo observado para las frecuencias alélicas, donde no se observaron diferencias significativas ($p=0,463$) para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* (**Tabla 12**).

Se realizaron reagrupamientos considerando los puntajes para las evaluaciones de impulsividad como criterio de agrupación; fueron reagrupadas la clase1 y clase3 para ser comprados con la clase 2 que fue conservada.

Al comparar las frecuencias genotípicas no se observaron diferencias significativas ($p=0,355$) a diferencia de lo observado al comparar las frecuencias alélicas donde se observaron diferencias significativas ($p=0,0004$) entre ambos grupos para el SNP - 116 C/G del gen *XBP1* (**Tabla 13**) diferencia que al ser ajustada por 3 utilizando el principio de Bonferroni, resultó ser significativa con un valor p de 0,0012.

Tabla 12: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en los dos grupos formados; uno que incluye las clase 2 y 3 y el otro la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=24)	0,292 (n=7)	0,333 (n=8)	0,375 (n=9)	0,044	0,458(n=22)	0,542(n=26)	0,463
CLASE 2/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=39)	0,205 (n=8)	0,641(n=25)	0,154 (n=6)		0,526(n=41)	0,474(n=37)	

Tabla 13: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye las clase 1 y 3 y el otro la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=42)	0,476(n=20)	0,428(n=18)	0,096(n=4)	0,355	0,691(n=58)	0,309 (n=26)	0,0004
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=20)	0,550(n=11)	0,450(n=9)	0 (n=0)		0,775 (n=31)	0,225 (n=9)	

El SNP Val66Met del gen *BDNF* tiene frecuencias genotípicas que no mostraron diferencias significativas ($p=0,154$) entre ambos grupos al igual que las frecuencias alélicas ($p=0,076$) entre la clase 1/clase 3 y clase 2 (**Anexo 3: Tabla 21**).

Finalmente al comparar las frecuencias genotípicas y frecuencias alélicas entre los grupos no se observaron diferencias significativas ni para las genotípicas ($p=0,226$) ni alélicas ($p=0,459$) para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* (**Anexo 3: Tabla 22**).

V. Comparación de los niveles de personalidad e impulsividad en grupos determinados por los genotipos para los polimorfismos.

Rasgos de personalidad

Polimorfismo -116 C/G del gen *XBP1*

Las medias de los puntajes para los 5 rasgos de personalidad en el total de pacientes (TAB II y TPL) distribuidos por los genotipos del SNP -116 C/G del gen *XBP1* se muestran en la **Tabla 14**, donde podemos observar que el genotipo homocigoto para citosina (C/C) presenta medias más altas en los rasgos de

neuroticismo, extroversión y responsabilidad y el genotipo heterocigoto (C/G) para apertura a la experiencia y amabilidad.

Al comparar la media del puntaje para los rasgos de personalidad entre los grupos portadores de los genotipos para el SNP del gen *XBP1*, fue posible observar diferencias significativas para el rasgo extroversión ($p=0,0357$). Pese a estas diferencias fue observada superposición de puntaje para este rasgo (**Tabla 14 y Figura 20**), característica también presente en los otros 4 rasgos estudiados.

Tabla 14: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP -116 C/G del gen *XBP1*.

	GENOTIPOS -116 C/G del gen <i>XBP1</i>			
	G/G	G/C	C/C	Valor p
Media \pm Desviación estándar Neuroticismo (n=137)	69,6 \pm 14,02 (n=69)	71,01 \pm 13,9 (n=56)	70,1 \pm 14,5 (n=12)	0,4925
Media \pm Desviación estándar Extroversión (n=137)	43,02 \pm 15,4 (n=69)	42,35 \pm 15,5 (n=56)	53,25 \pm 15,74 (n=12)	0,0357
Media \pm Desviación estándar Apertura a la experiencia (n=133)	50,5 \pm 13,9 (n=67)	52,3 \pm 13,9 (n=54)	48,42 \pm 14,2 (n=12)	0,4476
Media \pm Desviación estándar Responsabilidad (n=133)	38,3 \pm 11,02 (n=67)	38,8 \pm 11,13 (n=54)	39,25 \pm 11,3 (n=12)	0,8261
Media \pm Desviación estándar Amabilidad (n=133)	38,1 \pm 10,2 (n=67)	40,2 \pm 10,25 (n=54)	38,6 \pm 14,35 (n=12)	0,4451

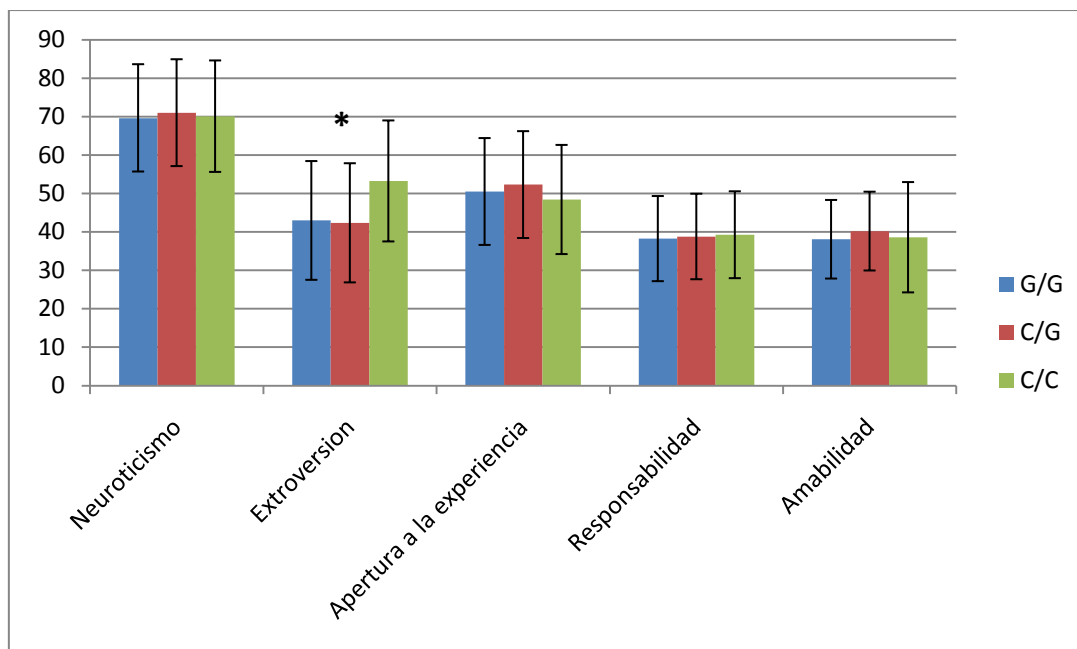


Figura 20: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad para cada uno de los genotipos del SNP -116 C/G del gen *XBP1* en el grupo de pacientes (* diferencias significativas: extroversión ($p=0,0357$)).

Polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*

Las medias de los puntajes para los 5 rasgos de personalidad en el total de pacientes (TAB II y TPL) distribuidos por los genotipos del Val66Met del gen *BDNF* se muestran en la **Tabla 15**, donde podemos observar que el genotipo homocigoto para guanina (G/G) presenta medias más altas en los rasgos de neuroticismo y apertura a la experiencia y el genotipo homocigoto para adenina (A/A) para extroversión y responsabilidad.

Al comparar la media del puntaje para los rasgos de personalidad entre los grupos portadores de los genotipos para el SNP del gen *BDNF*, fue posible observar diferencias significativas para los rasgos neuroticismo ($p=0,0071$) y apertura a la experiencia ($p=0,0166$); pese a estas diferencias fue observada superposición de puntaje para estos rasgos y para los otros 3 estudiados (**Tabla 15 y Figura 21**).

Tabla 15: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del SNP Val66Met del gen *BDNF*.

	GENOTIPOS Val66Met del gen <i>BDNF</i>			
	G/G	A/G	A/A	Valor p
Media ± Desviación estándar Neuroticismo (n=123)	71,9 ± 13,9 (n=73)	68,4 ± 13,81 (n=44)	62,5 ± 14,6 (n=6)	0,0071
Media ± Desviación estándar Extroversión (n=123)	43,9 ± 15,5 (n=73)	42,31 ± 15,45 (n=44)	50,7 ± 15,8 (n=6)	0,5957
Media ± Desviación estándar Apertura a la experiencia (n=123)	54,2 ± 13,9 (n=73)	46,5 ± 13,92 (n=44)	50,8 ± 14,04 (n=6)	0,0166
Media ± Desviación estándar Responsabilidad (n=123)	39,31 ± 11,14 (n=73)	36,6 ± 11,13 (n=44)	40,7 ± 11,32 (n=6)	0,2655
Media ± Desviación estándar Amabilidad (n=123)	39,72 ± 10,28 (n=44)	40,53 ± 10,23 (n=73)	39,2 ± 10,45 (n=6)	0,7054

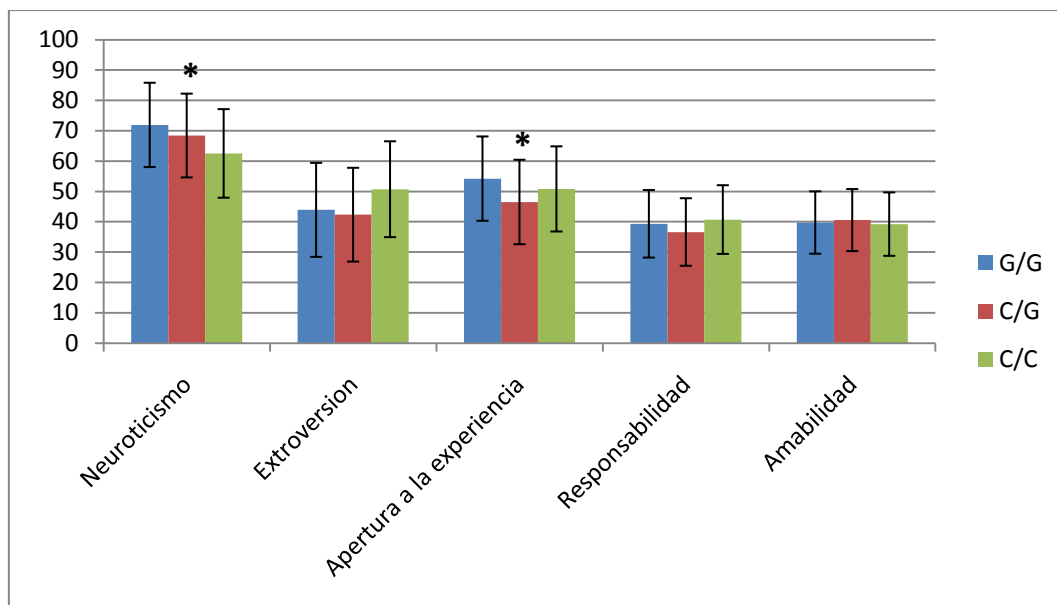


Figura 21: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para los rasgos de personalidad para cada uno de los genotipos del SNP Val66Met del gen *BDNF* en el grupo de pacientes (* diferencias significativas: neuroticismo ($p=0,0071$) y apertura a la experiencia ($p=0,0166$)).

Polimorfismo 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*

Las medias de los puntajes para los 5 rasgos de personalidad en el total de pacientes (TAB II y TPL) distribuidos por los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4* se muestran en la **Tabla 16**, donde podemos observar que el genotipo I/I presenta medias más altas en los rasgos de neuroticismo y responsabilidad y el genotipo I/s para extroversión y amabilidad.

Al comparar la media del puntaje para los rasgos de personalidad entre los grupos portadores de los genotipos para el VNTR del gen *SCL6A4* no se observaron diferencias significativas (**Tabla 16**).

Tabla 16: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de los rasgos de personalidad en el grupo de pacientes estudiados según los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*.

	GENOTIPOS 5 HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i>			
	I/I	I/s	s/s	Valor p
Media ± Desviación estándar Neuroticismo (n=135)	65,6 ± 14,003 (n=32)	70,02 ± 13,9 (n=73)	72,6 ± 13,71 (n=30)	0,5740
Media ± Desviación estándar Extroversión (n=135)	43,7 ± 15,45 (n=32)	44,82 ± 15,4 (n=73)	40,8 ± 15,37 (n=30)	0,7418
Media ± Desviación estándar Apertura a la experiencia (n=135)	52,42 ± 13,97 (n=32)	50,4 ± 13,9 (n=73)	46,8 ± 13,9 (n=30)	0,4087
Media ± Desviación estándar Responsabilidad (n=135)	39,06 ± 11,05 (n=32)	37,8 ± 11,03 (n=73)	39,43 ± 11,06 (n=30)	0,7844
Media ± Desviación estándar Amabilidad (n=135)	38,54 ± 10,21 (n=32)	39,84 ± 10,2 (n=73)	38,8 ± 10,22 (n=30)	0,3699

Impulsividad

Polimorfismo -116 C/G del gen *XBP1*

Las medias de los puntajes para impulsividad en el total de pacientes (TAB II y TPL) y controles sanos distribuidos por los genotipos del SNP -116 C/G del gen *XBP1* se muestran en la **Tabla 17**, donde podemos observar que el genotipo homocigoto para guanina (G/G) presenta medias más altas en los dominios impulsividad motora, falta

de planificación y BIS total y el genotipo homocigoto para citosina (C/C) para impulsividad cognitiva.

Al comparar la media del puntaje para los dominios de impulsividad entre los grupos portadores de los genotipos para el SNP del gen *XBP1*, no fue posible observar diferencias significativas para los dominios de impulsividad estudiados (**Tabla 17**).

Tabla 17: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes y controles sanos estudiados según los genotipos del SNP -116 C/G del gen *XBP1*.

	GENOTIPOS -116 C/G del gen <i>XBP1</i>			
	G/G	C/G	C/C	Valor p
Media ± Desviación estándar Impulsividad cognitiva (n=172)	20,03 ± 5,9 (n=87)	19,42 ± 5,91 (n=72)	20,4 ± 5,9 (n=13)	0,6800
Media ± Desviación estándar Impulsividad motora (n=172)	23,3 ± 7,23 (n=87)	22,46 ± 7,31 (n=72)	21,8 ± 7,25 (n=13)	0,3672
Media ± Desviación estándar Falta de planificación (n=172)	24,12 ± 7,7 (n=87)	22,6 ± 7,78 (n=72)	23,1 ± 7,53 (n=13)	0,1472
Media ± Desviación estándar BIS total (n=172)	67,5 ± 17,03 (n=87)	64,3 ± 17,3 (n=72)	63,3 ± 16,9 (n=13)	0,3874

Polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*

Las medias de los puntajes para impulsividad en el total de pacientes (TAB II y TPL) y controles sanos distribuidos por los genotipos del Val66Met del gen *BDNF* se muestran en la **Tabla 18**, donde podemos observar que el genotipo homocigoto para adenina (A/A) presenta medias más altas en los dominios impulsividad motora, falta de planificación y BIS total y el genotipo heterocigoto (A/G) para impulsividad cognitiva.

Al comparar la media del puntaje para impulsividad entre los grupos portadores de los genotipos para el SNP del gen *BDNF*, no fue posible observar diferencias significativas para los dominios de impulsividad estudiados (**Tabla 18**).

Tabla 18: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes y controles sanos estudiados según los genotipos del SNP Val66Met del gen *BDNF*.

	GENOTIPOS Val66Met del gen <i>BDNF</i>			
	G/G	A/G	A/A	Valor p
Media \pm Desviación estándar Impulsividad cognitiva (n=158)	19 \pm 5,9 (n=88)	19,9 \pm 5,8 (n=64)	18,5 \pm 6,3 (n=6)	0,7225
Media \pm Desviación estándar Impulsividad motora (n=158)	21,3 \pm 7,2 (n=88)	23,1 \pm 7,3 (n=64)	24,3 \pm 6,4 (n=6)	0,5154
Media \pm Desviación estándar Falta de planificación (n=158)	23,1 \pm 7,7 (n=88)	22,9 \pm 7,9 (n=64)	25,3 \pm 8,02 (n=6)	0,4704
Media \pm Desviación estándar BIS total (n=158)	62,9 \pm 16,8 (n=88)	66,1 \pm 17,1 (n=64)	68,2 \pm 17,03 (n=6)	0,2534

Polimorfismo 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*

Las medias de los puntajes para impulsividad en el total de pacientes (TAB II y TPL) y controles sanos distribuidos por los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4* se muestran en la **Tabla 19**, donde podemos observar que el genotipo I/I presenta medias más altas en los dominios de impulsividad cognitiva, impulsividad motora, falta de planificación y BIS total

Al comparar la media del puntaje para impulsividad entre los grupos portadores de los genotipos para el VNTR del gen *SCL6A4* se observaron diferencias significativas para impulsividad motora (**Tabla 19 y Figura 22**).

Tabla 19: Estadística descriptiva e inferencial de los puntajes obtenidos en la evaluación de impulsividad en el grupo de pacientes y controles sanos estudiados según los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*.

	GENOTIPOS 5 HTTLPR del gen <i>SCL6A4</i>			
	I/I	I/s	s/s	Valor p
Media ± Desviación estándar Impulsividad cognitiva (n=171)	19,95 ± 5,9 (n=44)	19,74 ± 5,9 (n=87)	18,7 ± 5,9 (n=40)	0,5177
Media ± Desviación estándar Impulsividad motora (n=171)	23,75 ± 7,3 (n=44)	22,63 ± 7,23 (n=87)	19,9 ± 7,2 (n=40)	0,0429
Media ± Desviación estándar Falta de planificación (n=171)	25 ± 7,8 (n=44)	22,81 ± 7,74 (n=87)	21,5 ± 7,74 (n=40)	0,0802
Media ± Desviación estándar BIS total (n=171)	68,5 ± 17,22 (n=44)	64,9 ± 17,07 (n=87)	60,5 ± 17,001 (n=40)	0,6515

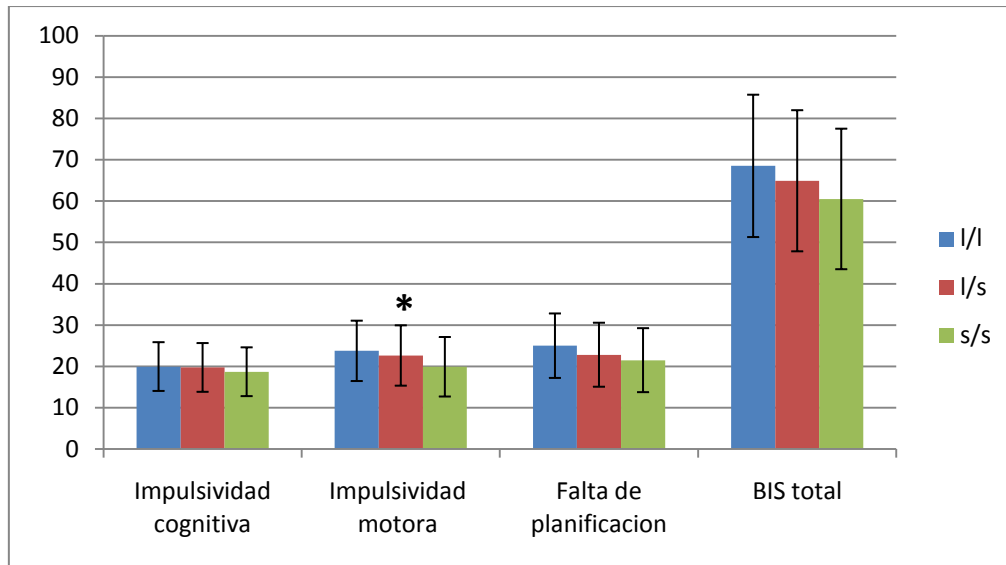


Figura 22: Gráfico representativo de estadística descriptiva obtenida de los puntajes obtenidos en la evaluación para impulsividad para cada uno de los genotipos del VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4* en el grupo de pacientes y controles sanos (* diferencias significativas: impulsividad motora ($p=0,0429$)).

Discusión

Los trastornos mentales son enfermedades genéticas de tipo compleja que tienen una alta frecuencia, causan alta discapacidad y se caracterizan por presentar una gran heterogeneidad clínica, heterogeneidad presente en individuos pese a tener el mismo diagnóstico.

La definición del fenotipo en salud mental es muy dificultosa debido a la gran heterogeneidad clínica y es por esto que se ha propuesto en la última década el uso de endofenotipos, que corresponden a características intermedias entre el genotipo y el fenotipo; por tanto la observación del endofenotipo reflejaría mas cercanamente el genotipo de lo que lo podría hacer el fenotipo que en este caso correspondería al diagnóstico clínico establecido.

En esta tesis se realizó una asociación entre tres polimorfismos localizados en genes candidatos para enfermedades mentales con variables clínicas como la personalidad, suicidalidad e impulsividad en una muestra de individuos con diagnóstico TAB II, TPL e individuos sanos; además de proponer la personalidad como endofenotipo ya que identificar los factores determinantes en la alteración de la salud mental es de gran importancia para la identificación de subpoblaciones vulnerables.

Estimación de las frecuencias genotípicas y alélicas para los polimorfismos de genes candidatos.

Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas en los grupos de pacientes y en el grupo control.

Las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP del gen *BDNF*, de pacientes y controles, fueron coincidentes con lo descrito en la población chilena por Castillo y Reyes en el 2008, quienes describieron al alelo A con una frecuencia del 28% en comparación con esta tesis donde se encontraron frecuencias de 24% en el total de pacientes, 31% en pacientes TPL, 18% en pacientes TAB II y 23% en controles. Estas frecuencias son mayores a la descrita para la población caucásica (18%) por Hashimoto en el 2007 excepto para lo observado en pacientes TAB II.

Los genotipos en los pacientes ($p=0,840$) se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg al igual que para cada grupo de pacientes por separado TABII ($p=0,771$), TPL ($p=0,725$) y para controles ($p=0,288$).

Las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP del gen *XBP1*, de pacientes y controles, fueron comparadas con lo observado por Nieto en el 2014 (datos no publicados); quien estudió este polimorfismo en una pequeña muestra de individuos diagnosticados con esquizofrenia ($n=31$) e individuos control ($n=10$). Las frecuencias del alelo G observada en los pacientes fue de 71% siendo similares a las obtenidas por Nieto (75%), pese a los distintos diagnósticos estudiados. En cambio los individuos sanos presentaron diferencias con tendencia a la significancia al comparar las frecuencias del alelo G de esta tesis (68%) con las obtenidas por Nieto (55%) ($p=0.098$).

Los genotipos en los pacientes ($p=0,655$) se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg al igual que para cada grupo de pacientes por separado TABII ($p=0,898$), TPL ($p=0,517$), a diferencia de lo observado en controles ($p=0,034$) que se encontraban en desequilibrio. El desequilibrio de Hardy-Weinberg observado en el grupo de controles se podría deber a la selección realizada al descartar individuos que presentan características clínicas específicas que podrían estar asociadas a una mayor frecuencia de algunos alelos. Este grupo control ha sido genotipado al menos para 6 otros polimorfismos localizados en genes candidatos para enfermedades mentales y siempre se observó que los genotipos se encontraban en equilibrio de Hardy Weinberg.

Al comparar las frecuencias alélicas de los polimorfismos localizados en el gen *BDNF* y *XBP1* con las reportadas en el proyecto HapMap (**Anexo 4: Tabla 1 y 2**) para la población europea y mexicana no se observaron diferencias significativas; a diferencia de lo observado al ser comparadas con las de población africana y asiática donde siempre fueron obtenidas diferencias significativas con valores $p < 0.00001$.

Las similitudes entre la muestra de individuos analizados en esta tesis con la población europea se debe a la proporción de componente europeo y componente amerindio que presenta la población Chilena en los distintos estratos

socioeconómicos del país (Valenzuela, 1987). Además, debido a similares eventos históricos de colonización ocurridos en distintos países de Latinoamérica es esperable encontrar similitudes entre la población Mexicana con la Chilena al comparar la distribución de los genotipos y alelos para los polimorfismos ya mencionados.

Las frecuencias alélicas del SNP del gen *SCL6A4* de pacientes presentaron diferencias significativas al ser comparadas con lo reportado para población Croata ($p=0.0473$) (Hranilovic et al., 2003), población chilena diagnosticada con depresión ($p=0.00001$) (Rojas et al., 2015) y una muestra pequeña de población Chilena analizada por Jiménez et al., en el 2005 ($p=0.0038$) (**Anexo 4: Tabla 3**); a diferencia de lo observado para población inglesa (Caspi et al., 2005) y población española (Baca-Garcia et al., 2002) donde no se observaron diferencias significativas (**Anexo 4: Tabla 3**). Las frecuencias alélicas de los controles no presentaron diferencias significativas con lo reportado en población chilena diagnosticada con depresión (Rojas et al., 2015) y la analizada por Jimenez et al., en el 2005 (**Anexo 4: Tabla 3**). El grupo control y la población diagnosticada con depresión estudiada por rojas presentan una mayor frecuencia del alelo s por tanto son resultados no esperados ya que el alelo s ha sido propuesto como un alelo de riesgo en el desarrollo de enfermedades mentales por tanto el grupo control debiese presentar menor frecuencia de este alelo.

Comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas para los polimorfismos de genes candidatos.

En el estudio de asociación entre el SNP Val66Met del gen *BDNF* fueron encontradas diferencias significativas al agrupar a los portadores del alelo A en el genotipo comparando pacientes TPL y TAB II ($p= 0.027$), lo que podría indicar que adenina podría corresponder al alelo de riesgo para desarrollar TAB II.

Los resultados obtenidos en los estudios de asociación para el polimorfismo 5HTTPLR son contradictorios al compararlos con trabajos descritos en literatura considerando que han sido reportadas asociaciones con enfermedades

neuropsiquiátricas y específicamente trastornos de personalidad con el alelo s (Arango et al., 2003; Purselle et al., 2003; Lesch et al., 1996; Bellivier et al., 2000 y Gorwood, 2004), y en este análisis el alelo s es más frecuente en el grupo control.

Debido a que no fueron encontradas más diferencias significativas al comparar las frecuencias genotípicas y alélicas de los otros polimorfismos estudiados entre el grupo de pacientes (TAB II y TPL) y controles no podemos establecer una asociación entre alguno de los genotipos y/o alelos con el riesgo de desarrollar trastornos de personalidad.

Factores que deberían ser considerados como limitaciones en los análisis genéticos realizados incluyen el tamaño muestral, diferencias étnicas entre los individuos analizados en esta tesis y de los que fueron analizados en los reportes utilizados para realizar comparaciones de frecuencias genotípicas y alélicas. Además, sería optimo importante descartar la posibilidad de estratificación socio demográfica en los pacientes y controles analizados y en las poblaciones utilizadas para realizar comparaciones.

Evaluación y comparación de personalidad, impulsividad y suicidalidad.

Los puntajes obtenidos para las evaluaciones de los rasgos de personalidad, fueron comparados entre los dos grupos de pacientes.

Para los rasgos de personalidad, fueron encontradas diferencias significativas al comparar ambos grupos de pacientes para el rasgo neuroticismo ($p=0.048$), responsabilidad ($p=0.015$), y amabilidad ($p=0.02$). Encontrar diferencias para neuroticismo es coincidente con que este rasgo ha sido reportado como uno de los que presentan mayor componente biológico y heredabilidad (Bouchard et al., 2001; Jan et al., 2003 y Krueger et al., 2008).

Pese a las diferencias significativas encontradas para neuroticismo es importante mencionar que se observa superposición para los puntajes entre los grupos de pacientes, superposición de puntajes también observada para responsabilidad y apertura a la experiencia.

Los pacientes TPL presentaron alto neuroticismo que ha sido asociado a una disminución del bienestar y un mayor riesgo a trastornos como depresión y adicciones; y alta extroversión que ha sido asociada a individuos que presentan mejor establecimiento de vínculos sociales (Hettema et al., 2006).

Para impulsividad se encontraron diferencias significativas; al comparar el grupo de pacientes y controles para impulsividad motora ($p=0.00005$) y total ($p=0,0035$), entre pacientes TPL y TAB II para impulsividad cognitiva ($p=0,0017$), entre pacientes TPL y controles para impulsividad motora ($p=0,000006$) y total ($p=0,001$) y entre pacientes TAB II y controles para impulsividad motora ($p=0,00000004$), cognitiva ($p=0,002$) y total ($p=0.030$).

Las diferencias encontradas entre los grupos comparados podrían interpretarse como que ciertos puntajes serían propios para pacientes TPL, pacientes TAB II o controles, lo que permitiría establecer un puntaje límite para considerarlos pertenecientes a alguno de estos grupos; pero debido a las superposiciones observadas no es posible establecer asociaciones claras entre los grupos comparados; además sería necesario incrementar el tamaño muestral de los pacientes TAB II con el objetivo de corroborar o refutar las diferencias observadas. Es importante mencionar que los pacientes analizados corresponden a pacientes que se encuentran estabilizados clínicamente; pero es importante considerar que los pacientes TPL tienden a alterar su condición clínica en menor tiempo que los TAB II. Por lo tanto, las diferencias observadas pueden ser producto de una desestabilización clínica no detectada en pacientes TPL, descartando que estuvieran deprimidos ya que es una variable que siempre estuvo controlada.

Las medias observadas en los puntajes para impulsividad total en pacientes (media=66,6) y controles (media=56) fueron similares a las reportadas en la literatura donde en general se establece que valores de media mayores a 60 son considerados propios de pacientes y menores a este valor de individuos control (Etain et al., 2003; Strawoski et al., 2010; Henna et al., 2003 y Lewis et al., 2009).

Para suicidalidad al comparar la moda en la escala de ideación suicida (SSI) entre el grupo de pacientes TPL y pacientes TAB II no se observaron diferencias, ya que ambos grupos presentaron mayor frecuencia para el puntaje 0. En cambio, al comparar la moda en la escala de intención suicida (SIS) se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes, identificando además una distribución bimodal para el grupo de pacientes TAB II. Al observar la moda de los pacientes TAB II se podría establecer una asociación entre mayores índices de intención suicida y pacientes TPL, pero sería necesario incrementar el tamaño muestral para corroborar o refutar lo anterior.

Comparación de los niveles de personalidad e impulsividad en grupos determinados por el genotipo para los polimorfismos de los genes *XBP1*, *BDNF* y *SCL6A4*.

Los puntajes obtenidos para las evaluaciones de los rasgos de personalidad e impulsividad fueron comparados entre los grupos observados al agrupar a los individuos según los genotipos que presentan para cada uno de los polimorfismos estudiados.

Fueron encontradas diferencias significativas en el rasgo de personalidad extroversión ($p=0,0357$) para el SNP del gen *XBP1*, y en los rasgos neuroticismo ($p=0,0071$) y apertura a la experiencia ($p=0,0166$) para el SNP del gen *BDNF*.

Los rasgos neuroticismo y extroversión son rasgos que han sido reportados con alta heredabilidad y un importante componente biológico por tanto encontrar diferencias significativas para extroversión y neuroticismo es coincidente con lo reportado (Bouchard et al., 2001; Jan et al., 2003 y Krueger et al., 2008).

Para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* se observó que las medias de los 5 rasgos más altas se presentaron en individuos que presentan al menos un alelo citosina en su genotipo, por tanto sería de importancia incrementar el tamaño muestral y observar si existe asociación entre este gen con los niveles de rasgos de personalidad en pacientes TAB II y TPL, y controles sanos.

Pese a las diferencias significativas encontradas para neuroticismo, extroversión y apertura a la experiencia es importante mencionar que se observa superposición para los puntajes entre los grupos de individuos portadores de los genotipos para los polimorfismos estudiados.

Fueron encontradas diferencias significativas en los niveles de impulsividad para el dominio impulsividad motora ($p=0,0429$) para el VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4*.

Para el SNP Val66Met del gen *BDNF* se observó que las medias de los 3 dominios de impulsividad más altos se presentaron en individuos portadores de genotipos que presentan al menos un alelo adenina en su genotipo, por tanto sería de importancia incrementar el tamaño muestral y observar si existe asociación entre el alelo adenina con los niveles de rasgos de personalidad en pacientes, y controles sanos.

Para el VNTR 5 HTTLPR del gen *SCL6A4* se observó que las medias de los 3 dominios de impulsividad más altos se presentaron en individuos portadores del genotipo I/I, por tanto sería de importancia incrementar el tamaño muestral y observar si existe asociación entre el alelo I con los niveles de impulsividad en pacientes, y controles sanos.

Al incrementar el tamaño muestral de pacientes y controles sanos se podría corroborar o refutar una posible asociación del alelo adenina del SNP del gen *BDNF* y el genotipo I/I del VNTR del gen *SCL6A4* con altos niveles de impulsividad, por tanto estos individuos podrían presentar un peor pronóstico.

Estudiar la existencia de subpoblaciones (subgrupos o clases) determinadas por las variantes clínicas y genéticas.

Fueron realizados análisis de clases latentes en el que se incluyeron las evaluaciones clínicas como variables y el diagnóstico como covariable.

Para todos los modelos seleccionados fueron identificadas clases o subgrupos de pacientes definidos por las variables clínicas y que no respetaron los límites definidos por el diagnóstico clínico. Por lo tanto, fue posible observar que todos los cluster estaban conformados por pacientes TPL y TAB II. Además todos los modelos

tuvieron clases que no presentaban el mismo número de individuos e inicialmente existía una gran diferencia entre el número de individuos TPL y TAB II que podría influir la proporción de pacientes en cada una de las clases.

Para el modelo de personalidad que incluyó los 5 rasgos fue posible identificar una clase de pequeño tamaño que presentarían alto neuroticismo pero bajo puntaje para los otros cuatro rasgos de personalidad, lo que indicaría que los individuos de este grupo tendrían un peor pronóstico en comparación al otro grupo determinado por altos puntajes para todos los rasgos (**Figura 10**). Lo anterior se debe a que bajos puntajes para los rasgos amabilidad, apertura a la experiencia y responsabilidad estarían relacionados con sicopatías (Lynam y Gudonis, 2005); y por otra parte altos niveles de responsabilidad y apertura a la experiencia estarían relacionados con hábitos saludables y creatividad (Terraciano et al., 2008).

Para el modelo de impulsividad fue posible identificar una clase compuesta por un pequeño número de pacientes TPL y TAB II que se caracterizaría por puntajes similares a los descritos para grupos controles en la literatura (**Figura 12**) (Ekinci et al., 2011), característica que les permitiría tener un mejor pronóstico en comparación a los pacientes que conforman las otras clases.

Para el modelo de impulsividad y personalidad que incluyó a los 5 rasgos fue posible observar que existe un pequeño número de individuos que presentan altos niveles de impulsividad, neuroticismo y bajos niveles para amabilidad, responsabilidad y apertura a la experiencia (**Figura 14**); características que indicarían que este grupo tendría un peor pronóstico en comparación a la gran cantidad de individuos analizados en este modelo que presentarían similares niveles para impulsividad y neuroticismo pero altos niveles para amabilidad, responsabilidad y apertura a la experiencia. Es importante mencionar que la relación entre conductas normales y patológicas estarían determinadas por variaciones en neuroticismo, extroversión y apertura a la experiencia, rasgos que le permitirían tener mejores o peores respuestas al estrés (Oswald et al., 2006). Por lo tanto, la clase de pequeño tamaño que presenta malos puntajes para estos tres rasgos presentaría ese tipo de características.

A la vez, fue identificado un pequeño grupo de buen pronóstico ya que presentarían bajos niveles de impulsividad (similar a la de un grupo control) y neuroticismo y altos niveles para amabilidad, responsabilidad y apertura a la experiencia; grupo que presenta características clínicas similares a las de individuos sanos (**Figura 16**).

Para el modelo de impulsividad, neuroticismo, extroversión y suicidalidad se identificó una pequeña clase caracterizada por presentar altos niveles para impulsividad, intención suicida, ideación suicida y neuroticismo (**Figura 18**); individuos que presentarían un peor pronóstico en comparación a los otros individuos que comprenden las otras dos clases de este modelo.

Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas entre las clases de los modelos seleccionados y el reagrupamiento de clases realizados considerando los puntajes de las evaluaciones clínicas como factores agrupadores, fueron encontradas diferencias significativas para las frecuencias alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF*, al reagrupar considerando suicidalidad como variable agrupadora, en el modelo de personalidad (**Tabla 9**). Para el modelo de impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión se observaron diferencias significativas para las frecuencias alélicas del SNP -116 C/G gen *XBP1*, al reagrupar considerando la impulsividad como variable reagrupadora (**Tabla 16**) y fueron encontradas diferencias significativas, sin reagrupar, en las frecuencias genotípicas para el SNP del gen *SCL6A4* (**Tabla 15**). Estas diferencias significativas en las frecuencias alélicas son importantes de profundizar en análisis posteriores ya que estas diferencias apoyarían el alto componente biológico descrito para la personalidad, impulsividad y suicidalidad.

La identificación de pequeños grupos de pacientes TPL y TAB II que presentan características clínicas que les otorgan malos o buenos pronósticos es una guía para nuevos análisis que tendrían como foco determinar diferencias genéticas que permitan caracterizar genéticamente a estos individuos. Antes de realizar estos análisis es necesario incrementar el tamaño muestral para refutar o corroborar la existencia de estos subgrupos con perfiles clínicos determinados y que en algunos

casos presentaron frecuencias alélicas diferentes en dos genes candidatos analizados.

Además de lo ya mencionado, en trabajos posteriores a esta tesis es de interés realizar lo siguiente;

- Estudios de ancestría: No existen estudios en población chilena sana y que clasifiquen a los individuos según sus componentes ancestrales. Hoy en día es posible acceder a un panel de marcadores (Chilegenómico, datos no publicados) que nos podrían permitir determinar estas características en los individuos y esto podría ayudarnos a confirmar que las diferencias encontradas en nuestra muestra son producto de una asociación con la enfermedad y no producto de estratificación por ancestría.
- Uso de endofenotipos: En este trabajo se pudo corroborar que el uso de endofenotipos permite identificar asociaciones entre variantes genéticas y variantes clínicas que no son observadas al realizar asociaciones genotipo-fenotipo. Por esto, es de gran importancia continuar proponiendo variables clínicas como endofenotipos en investigación psiquiátrica que presentan mayor cercanía con el genotipo y esto permitirá identificar factores genéticos que tengan un rol fundamental en el desarrollo de la enfermedad.
- La identificación de subgrupos determinados por las variables clínicas en los que se pueden encontrar diferencias para las variables genéticas en el futuro podrían ayudar a determinar el pronóstico de los individuos según su perfil clínico en las evaluaciones o conocer su tratamiento específico. Para extrapolar estos resultados es de gran importancia incrementar el tamaño muestral, como ya se mencionó, y analizar otros factores o variantes genéticas en genes candidatos debido a su función biológica, identificados por GWAS o continuar buscando genes que estén asociados a nivel celular con los genes ya estudiados en esta tesis.
- Existen variados estudios que se podrían realizar intentando buscar genes/marcadores genéticos o intentando determinar pronóstico de los

individuos. Estos podrían ser estudios de prospección utilizando técnicas de secuenciación masiva o GWAS intentando identificar genes candidatos asociados con personalidad, impulsividad y suicidalidad, estudios de tipo longitudinal en los que se les haga un seguimiento a individuos que representen subgrupos de individuos con perfiles que podrían presentar peor pronóstico a lo largo del tiempo, estudios de tipo familiar intentando identificar posibles marcadores genéticos que hagan la diferencia entre individuos que desarrollaron trastornos psiquiátricos y quienes no lo hicieron, etc.

Conclusiones

Como resultado de los análisis genéticos y clínicos realizados en pacientes TAB II y TPL, y controles sanos en esta tesis es posible observar en los análisis genéticos que existen diferencias significativas al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo tipo SNP Val66Met del gen *BDNF*; un gen que ha sido reportado continuamente como candidato para enfermedades neuropsiquiátricas; entre pacientes TPL y TAB II pertenecientes a una muestra de individuos de la población Chilena.

Por otro lado el análisis de la información clínica nos permitió observar diferencias significativas al comparar los puntajes obtenidos en las evaluaciones de personalidad e impulsividad con grupos de individuos definidos por el criterio diagnóstico clínico.

Las diferencias observadas a partir de los análisis clínicos y genéticos, considerando como criterio de agrupamiento el diagnóstico clínico, son poco claras al considerar que la definición del diagnóstico TAB II y TPL es bastante dificultosa debido a la similitud clínica que presentan ambos diagnósticos.

Lo anterior nos guio a no considerar el diagnóstico clínico como criterio de agrupamiento en análisis posteriores; análisis que nos permitieron observar diferencias en los niveles de rasgos de personalidad e impulsividad al comparar grupos determinados por los genotipos de los tres polimorfismos estudiados.

Además fueron identificados subgrupos de individuos que no respetaron los límites del diagnóstico clínico determinados por los niveles de rasgos de personalidad, impulsividad y suicidalidad asociados en algunos casos con los genotipos y/o alelos de los polimorfismos estudiados.

Por lo tanto, podemos concluir que al considerar las variables clínicas personalidad, impulsividad y suicidalidad como endofenotipo y no utilizando el diagnóstico clínico como factor determinante en los análisis se observaron asociaciones entre los polimorfismos -116 C/G del gen *XBP1*, Val66Met del gen *BDNF* y 5 HTTLPR del gen *SCL6A4* y la información clínica, lo que además nos permitió identificar subgrupos

que podrían presentar distintos pronósticos clínicos caracterizados por presentar variantes genéticas específicas y validar el uso de endofenotipos en estudios de asociación genética y clínica en enfermedades de tipo compleja como los trastornos neuropsiquiátricos.

Anexo 1

Criterios diagnósticos, según DSM-IV, para episodio depresivo mayor:

- Presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa.
 - 1- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros.
 - 2- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
 - 3- Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
 - 4- Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 - 5- Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
 - 6- Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
 - 7- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiados casi cada día.
 - 8- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
 - 9- Pensamiento recurrente de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

- Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.
- Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Criterios diagnósticos, según DSM-IV, para episodio hipomaníaco:

- Un periodo diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos cuatro días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.
- Durante el periodo de alteración del estado de ánimo, han persistido tres o más de los siguientes síntomas:
 - 1- Autoestima exagerada o grandiosidad.
 - 2- Disminución de la necesidad de dormir.
 - 3- Más hablador de lo habitual o verborreico.
 - 4- Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento esta acelerado.
 - 5- Distraibilidad.
 - 6- Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora.
 - 7- Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.
- El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando esta asintomático.
- La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
- El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, si hay síntomas psicóticos.
- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni una enfermedad médica.

Criterios diagnósticos, según DSM-IV, para episodio maníaco:

- Un periodo diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana.
- Durante el periodo de alteración del estado de ánimo han persistido tres o más de los siguientes síntomas:
 - 1- Autoestima exagerada o grandiosidad.

- 2- Disminución de la necesidad de dormir.
- 3- Más hablador de lo habitual o verborreico.
- 4- Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento esta acelerado.
- 5- Distraibilidad.
- 6- Aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora.
- 7- Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves.

- Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.
- La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a una enfermedad médica.

Criterios diagnósticos, según DSM-IV, para episodio mixto:

- Se cumplen los criterios tanto para un episodio maniaco como para un episodio depresivo mayor casi cada día durante al menos un periodo de una semana.
- La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.
- Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a enfermedad médica.

Anexo 2: Frecuencias genotípicas y alélicas

Tabla 1: Frecuencia genotípica para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/C y C/C y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G.

	Genotipos	
	G/G	G/C y C/C
Controles (n=83)	0,422(n=35)	0,578(n=48)
Pacientes (n=176)	0,506(n=89)	0,494(n=87)
Pacientes TAB II (n=59)	0,559(n=33)	0,441(n=26)
Pacientes TPL (n=117)	0,479(n=56)	0,521(n=61)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,206), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,340), pacientes TAB II v/s controles (0,617) y pacientes TPL v/s controles (0,425).

Tabla 2: Frecuencia genotípica para el SNP -116 C/G del gen *XBP1* en pacientes y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos G/G y G/C y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos C/C.

	Genotipos	
	C/C	G/G y G/C
Controles (n=83)	0,047(n=4)	0,953(n=79)
Pacientes (n=176)	0,074(n=13)	0,926(n=163)
Pacientes TAB II (n=59)	0,068(n=4)	0,932(n=55)
Pacientes TPL (n=117)	0,077(n=9)	0,923(n=108)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,436), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,827), pacientes TAB II v/s controles (0,617) y pacientes TPL v/s controles (0,416).

Tabla 3: Frecuencia genotípica para el SNP Val66Met del gen *BDNF* en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/G y G/G y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos A/A.

	Genotipos	
	A/A	A/G y G/G
Controles (n=80)	0,037(n=3)	0,963(n=77)
Pacientes (n=158)	0,051(n=8)	0,949 (n=150)
Pacientes TAB II (n=56)	0,089(n=5)	0,971(n=51)
Pacientes TPL (n=102)	0,029(n=3)	0,911(n=99)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,648), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,132), pacientes TAB II v/s controles (0,199) y pacientes TPL v/s controles (0,773).

Tabla 4: Frecuencia genotípica para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos l/l y s/s y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos s/s.

	Genotipos	
	s/s	l/l y l/s
Controles (n=73)	0,260 (n=19)	0,739 (n=54)
Pacientes (n=170)	0,212(n=36)	0,788(n=134)
Pacientes TAB II (n=64)	0,156 (n=10)	0,844 (n=54)
Pacientes TPL (n=106)	0,245 (n=26)	0,755(n=80)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,407), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,181), pacientes TAB II v/s controles (0,136) y pacientes TPL v/s controles (0,820).

Tabla 5: Frecuencia genotípica para el VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en pacientes (TPL y TAB II) y controles analizados subdivididos en un grupo compuesto por individuos portadores de genotipos I/s y s/s y otro grupo compuesto por individuos portadores de genotipos I/I.

	Genotipos	
	I/I	I/s y s/s
Pacientes (n=170)	0,276(n=47)	0,724(n=123)
Controles (n=73)	0,233(n=17)	0,767(n=56)
Pacientes TAB II (n=64)	0,297(n=19)	0,703(n=45)
Pacientes TPL (n=106)	0,264(n=28)	0,736(n=78)

Comparación de frecuencias genotípicas (valor p): controles v/s pacientes (0,479), pacientes TAB II v/s pacientes TPL (0,723), pacientes TAB II v/s controles (0,395) y pacientes TPL v/s controles (0,635).

Anexo 3: Análisis de clases latentes

Tabla 1: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de cada uno de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=80)	0,463 (n=37)	0,463 (n=37)	0,074 (n=6)	0,310	0,694(n=111)	0,306 (n=49)	0,616
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=54)	0,556 (n=30)	0,333 (n=18)	0,111 (n=6)		0,722 (n=78)	0,277 (n=30)	

Tabla 2: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de cada uno de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para los rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=78)	0,218(n=17)	0,538(n=42)	0,244(n=19)	0,785	0,487(n=76)	0,513(n=80)	0,522
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=56)	0,250(n=14)	0,550(n=31)	0,196(n=11)		0,527(n=59)	0,473(n=53)	

Tabla 3: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	G/C	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1/ CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=120)	0,542(n=65)	0,367(n=44)	0,091(n=11)	0,343	0,725(n=174)	0,275(n=66)	0,411
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=21)	0,571(n=12)	0,429(n=9)	0(n=0)		0,786(n=33)	0,214(n=9)	

Tabla 4: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1/ CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=115)	0,052(n=6)	0,409(n=47)	0,539(n=62)	0,204	0,256(n=59)	0,744(n=171)	0,086
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=22)	0(n=0)	0,273(n=6)	0,727(n=16)		0,136(n=6)	0,864(n=38)	

Tabla 5: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 2 y otro a la clase 3; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1/ CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=126)	0,286(n=36)	0,516(n=65)	0,198(n=25)	0,383	0,544(n=137)	0,456(n=115)	0,177
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=24)	0,167 (n=4)	0,542(n=13)	0,291(n=7)		0,438(n=21)	0,562(n=27)	

Tabla 6: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		Valor p
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=60)	0,467(n=28)	0,416(n=25)	0,117(n=7)	0,660	0,675(n=81)	0,325(n=39)	0,445
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=30)	0,533(n=16)	0,433(n=13)	0,034(n=1)		0,750(n=45)	0,250(n=15)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=28)	0,571(n=16)	0,357(n=10)	0,072(n=2)		0,750(n=42)	0,250(n=14)	

Tabla 7: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=51)	0,390 (n=2)	0,373(n=19)	0,588 (n=30)	0,573	0,225 (n=23)	0,775 (n=79)	0,472
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=31)	0 (n=0)	0,387(n=12)	0,613(n=19)		0,194(n=12)	0,806 (n=50)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=24)	0,083 (n=2)	0,417(n=10)	0,500(n=12)		0,292 (n=14)	0,708 (n=34)	

Tabla 8: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de las tres clases posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=55)	0,218(n=12)	0,600(n=33)	0,182 (n=10)	0, 816	0,518(n=57)	0,482(n=53)	0,725
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=35)	0,200(n=7)	0,514(n=18)	0,286(n=10)		0,457(n=32)	0,543(n=38)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=29)	0,241(n=7)	0,518(n=15)	0,241(n=7)		0,500(n=29)	0,500(n=29)	

Tabla 9: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1 y 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1/CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=88)	0,500(n=44)	0,398(n=35)	0,102(n=9)	0,503	0,699(n=123)	0,301(n=53)	0,450
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=30)	0,534(n=16)	0,433(n=13)	0,033(n=1)		0,750 (n=45)	0,25(n=15)	

Tabla 10: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye a las clases 1 y 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1/CLASE 3 Pacientes TPL y TAB (n=75)	0,053(n=4)	0,387(n=29)	0,560(n=42)	0,414	0,247(n=37)	0,753(n=113)	0,403
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB (n=31)	0(n=0)	0,387(n=12)	0,613(n=19)		0,194(n=12)	0,806(n=50)	

Tabla 11: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 1/ clase 3 y otro a la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y los 5 rasgos de personalidad.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	S	Valor p
CLASE 1 /CLASE 3 Pacientes TPL y TAB (n=84)	0,226(n=19)	0,571(n=48)	0,202(n=17)	0,612	0,512(n=86)	0,488(n=82)	0,441
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB (n=35)	0,200(n=7)	0,514(n=18)	0,286(n=10)		0,457(n=32)	0,543(n=38)	

Tabla 12: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=38)	0,579 (n=22)	0,342(n=13)	0,079(n=3)	0,096	0,750(n=57)	0,250(n=19)	0,208
CLASE 2/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=41)	0,366 (n=15)	0,585(n=24)	0,049(n=2)		0,659(n=54)	0,341(n=28)	

Tabla 13: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase 2/clase 3 y otro la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		Valor p
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=32)	0,094(n=3)	0,469(n=15)	0,437(n=14)	0,094	0,328(n=21)	0,672(n=43)	0,098
CLASE 2/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=41)	0(n=0)	0,415 (n=17)	0,585 (n=24)		0,207 (n=17)	0,793 (n=65)	

Tabla 14: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		Valor p
	l/l	l/s	s/s	Valor p	l	s	
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=36)	0,278(n=10)	0,444(n=16)	0,278(n=10)	0,247	0,500(n=36)	0,500(n=36)	0,389
CLASE 2/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=44)	0,273(n=12)	0,591(n=26)	0,136(n=6)		0,568(n=50)	0,432(n=38)	

Tabla 15: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=56)	0,500(n=28)	0,446(n=25)	0,054(n=3)	0,638	0,723(n=81)	0,277(n=31)	0,374
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=23)	0,391(n=9)	0,522(n=12)	0,087(n=2)		0,652(n=30)	0,348(n=16)	

Tabla 16: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad y suicidalidad.

	Genotipos				Alelos		
	l/l	l/s	s/s	Valor p	l	s	Valor p
CLASE 1/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=54)	0,277(n=15)	0,500(n=27)	0,223(n=12)	0,736	0,528(n=57)	0,472(n=51)	0,722
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=26)	0,269(n=7)	0,577(n=15)	0,154(n=4)		0,558(n=29)	0,442(n=23)	

Tabla 17: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de cada una de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=20)	0,100(n=2)	0,450(n=9)	0,450(n=9)	0,163	0,325(n=13)	0,675(n=27)	0,202
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=19)	0(n=0)	0,316(n=6)	0,684(n=13)		0,158(n=6)	0,842 (n=32)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=15)	0(n=0)	0,600(n=9)	0,400(n=6)		0,300(n=9)	0,700 (n=21)	

Tabla 18: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de cada una de las clases identificadas en el análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=24)	0,292(n=7)	0,333(n=8)	0,375(n=9)	0,173	0,458(n=22)	0,542(n=26)	0,711
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=23)	0,217(n=5)	0,652(n=15)	0,131(n=3)		0,543(n=25)	0,457(n=21)	
CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=16)	0,188(n=3)	0,624(n=10)	0,188(n=3)		0,500(n=16)	0,500(n=16)	

Tabla 19: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP -116 C/G del gen *XBP1* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	G/G	C/G	C/C	Valor p	G	C	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=25)	0,600(n=15)	0,280(n=7)	0,120(n=3)	0,075	0,740(n=37)	0,260(n=13)	0,650
CLASE 2 / CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=37)	0,432(n=16)	0,541(n=20)	0,027(n=1)		0,703(n=52)	0,297(n=22)	

Tabla 20: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase2/clase 3 y la clase 1; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1 Pacientes TPL y TAB II (n=20)	0,100(n=2)	0,450(n=9)	0,450(n=9)	0,158	0,325(n=13)	0,675(n=27)	0,231
CLASE 2/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=34)	0(n=0)	0,441(n=15)	0,559(n=19)		0,221(n=15)	0,779(n=53)	

Tabla 21: Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP Val66Met del gen *BDNF* de los dos grupos formados; uno que incluye la clase1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	A/A	A/G	G/G	Valor p	A	G	Valor p
CLASE 1/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=35)	0,057(n=2)	0,514(n=18)	0,429(n=15)	0,154	0,314(n=22)	0,686(n=48)	0,076
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=19)	0(n=0)	0,316(n=6)	0,684(n=13)		0,158(n=6)	0,842(n=32)	

Tabla 22: Frecuencias genotípicas y alélicas del VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* de los dos grupos formados; uno que incluye a la clase 1/clase 3 y la clase 2; posterior al análisis de clases latentes para impulsividad, suicidalidad, neuroticismo y extroversión.

	Genotipos				Alelos		
	I/I	I/s	s/s	Valor p	I	s	Valor p
CLASE 1/ CLASE 3 Pacientes TPL y TAB II (n=40)	0,250(n=10)	0,450(n=18)	0,300(n=12)	0, 226	0,47(n=38)	0,525(n=42)	0,459
CLASE 2 Pacientes TPL y TAB II (n=23)	0,217(n=5)	0,652(n=15)	0,131(n=3)		0,540(n=25)	0,457(n=21)	

Anexo 4

Tabla 1: Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo SNP Val66Met del gen *BDNF* reportados por el proyecto HapMap.

	Genotipos			Alelos	
	A/A	A/G	G/G	A	G
Controles y Pacientes (este estudio) (n=238)	0,050	0,378	0,571	0,256	0,834
Controles (este estudio) (n=80)	0,037	0,413	0,553	0,244	0,756
Pacientes (este estudio) (n=158)	0,051	0,361	0,588	0,231	0,769
Población Europea (n=113)	0,027	0,336	0,637	0,195	0,805
Población Asiática (n=137)	0,255	0,467	0,277	0,489	0,511
Población Africana (n=146)	0	0,007	0,994	0,003	0,997
Población Mexicana (n=58)	0,069	0,259	0,672	0,198	0,802

Tabla 2: Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo SNP -116 C/G del gen *XBP1* reportados por el proyecto HapMap.

	Genotipos			Alelos	
	C/C	C/G	G/G	C	G
Controles y Pacientes (este estudio) (n=259)	0,065	0,455	0,488	0,293	0,707
Controles (este estudio) (n=83)	0,047	0,531	0,422	0,313	0,687
Pacientes (este estudio) (n=176)	0,073	0,421	0,506	0,284	0,716
Población Europea (n=226)	0,067	0,450	0,483	0,292	0,708
Población Asiática (n=86)	0,409	0,545	0,045	0,682	0,318
Población Africana (n=226)	0,350	0,550	0,100	0,625	0,375
Población Mexicana (n=82)	0,054	0,420	0,526	0,262	0,738

Tabla 3: Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo tipo VNTR 5HTTLPR del gen *SCL6A4* en población general Chilena y europea.

	Genotipos			Alelos	
	l/l	l/s	s/s	l	s
Pacientes y Controles (este estudio) (n=243)	0,263	0,511	0,226	0,518	0,482
Pacientes (este estudio) (n=170)	0,276	0,512	0,212	0,532	0,467
Controles (este estudio)(n=73)	0,232	0,506	0,262	0,486	0,514
¹ Pacientes diagnosticados con depresión (n=1.223)	0,174	0,472	0,354	0,410	0,590
² Población Chilena (n=203)	0,177	0,497	0,325	0,426	0,574
³ Población Chilena (n=50)	0,140	0,500	0,360	0,390	0,610
⁴ Población Española (Madrid) (n=212)	0,321	0,481	0,198	0,561	0,439
⁵ Población Inglesa (n=847)	0,313	0,513	0,174	0,570	0,430
⁷ Población Croata (n=298)	0,352	0,493	0,154	0,599	0,401
⁸ Población Húngara (n=151)	0,192	0,457	0,351	0,421	0,579

¹ Pacientes diagnosticados con depresión (Rojas et al., 2015) ² Donadores del banco de sangre Hospital Clínico de la Universidad de Chile (Silva et al. Resultados no publicado), ³ Voluntarios población chilena (Marco Jiménez et al., 2005), ⁴ Donadores de sangre (Baca-García et al. 2002), ⁵ Voluntarios (Caspi et al., 2005), ⁶ Donadores de sangre (Hranilovic et al., 2003), ⁷ Voluntarios (Szekely et al., 2004), ⁸ Donadores de sangre (Mata et al., 2004).

Referencias

American Psychiatry Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV". Washington DC, 1994.

Acosta M.; Castellanos X.; Bolton K.; Balog J.; Eagen P.; Nee L.; Jones J.; Palacio L.; Sarampote C.; Russell H.; Berg K.; Arcos-Burgos M.; Muenke M. "Latent Class Subtyping of Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Conditions". *Journal American Academic Children Adolescences Psychiatry*. 47:797-807, 2008.

Acosta MT.; Velez JI.; Bustamante ML.; Balog J.; Arcos-Burgos M.; Muenke M. "A two-locus genetic interaction between LPHN3 and 11q predicts ADHD severity and long-term outcome". *Translational Psychiatry*. 1,e17, 2011.

Acuña M.; Eaton L.; Cifuentes L. "Genetic variants of the paraoxonases (PON1 and PON2) in the chilen population". *Human Biology*. 76: 299-305, 2004.

Arango V.; Huang Y.; Underwood M.; Mann J. "Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior". *Journal Psychiatric Research*. 37:375-386, 2003.

Baca-Garcia E.; Vaquero C.; Diaz-Sartre C.; Saiz-Ruiz J.; Fernandez-Piqueras J.; de Leon J. "A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts". *Neuropsychopharmacology*. 26: 692-695, 2002.

Baudry A.; Mouillet-Richard S.; Schneider B.; Launay M.; Kellermann O. "miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants". *Science*. 329:1537- 1541, 2010.

Beck A.; Kovacs M.; Weissman A. "Assessment of suicidal intention: the scale for suicide ideation". *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 47:343–52,1979.

Bellivier F.; Szoke A.; Henry C.; Lacoste J.; Bottos C.; Nosten- Bertrand M. "Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders". *Biology Psychiatry*. 48: 319-322, 2000.

Berretini W. "Susceptibility loci for bipolar disorder: Overlap with inherited vulnerability to schizophrenia". *Biology Psychiatry*. 47: 245-251, 2000.

Bijl R.; Ravelli A.; Van Zessen G. "Prevalence of The Psychiatric Disorder in The General Population. Results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study". *Society Psychiatric Epidemiology*. 33: 587-595, 1998.

Bienvenu O.; Stein M. "Personality and Anxiety Disorders: a review". *Journal Personality Disorder*. 17: 139-151, 2003.

Bondy B.; Kuznik J.; Baghal I.; Schute C.; Zwanzger P.; Minov C. "Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (Ti 02C) with suicidal ideation and suicide". *American Journal of Medical Genetics*. 96:831-5, 2000.

Bouchard T.; Loehlinn J. "Genes, Evolution, and Personality". *Behavior Genetics*. 31: 243-273, 2001.

Bustos V. "Caracterización de polimorfismos de genes de la vía serotoninérgica en población chilena". Universidad de Chile. Santiago, 2006.

Carr V.; Lucki I. "The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies". *Psychopharmacology*. 213:265-87, 2011.

Castillo R.; Reyes R. "Estudio de la distribución alélica y genotípica de los genes *BDNF* y *GSK3* en población chilena: genes candidatos para trastorno" Universidad de Chile, Santiago, 2008.

Caspi A.; Sugden K.; Moffitt T.; Taylor A.; Craig I.; Harrington H.; McClay J.; Mill J.; Martin J.; Braithwaite A.; Poulton R. "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene". *Science*. 301: 386-389, 2003.

Chen Z.; Jing D.; Bath K.; Ieraci A.; Khan T.; Siao C.; Herrera D. "Genetic variant *BDNF* (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior". *Science*. 314: 140-3, 2006.

Coccaro E. "Central serotonin and impulsive aggression". *Journal Psychiatry*. 139: 52-62, 1989.

Courtet P.; Picot M.; Bellivier F.; Torres S.; Jollant F.; Michelon C. "Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts". *Biological Psychiatry*. 55(1): 46-51,2004.

Daruna J.; Barnes P. "A neurodevelopmental view of impulsivity". *American Psychological Association, Washington*. 23–37, 1993.

Etain B.; Mathieu F.; Liquet S.; Raust A.; Cochet B.; Richard J.; Gard S.; Zanouy L.; Kahn J.; Cohen R.; Bougerol T.; Henry C.; Leboyer M.; Bellivier F. "Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients". *Journal Affective Disorders*. 144:240–7, 2013.

Ekinci O.; Albayrak Y.;Ekinci A.; Caykoylu A. "Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients". *Psychiatry Research*. 190:259–64, 2011.

First E.; Michael B.; Spitzer R.; Roberte L.; Gibbon M.; Janet B.W. "Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders". *Research Version, Patient Edition*, 2002.

Forcano L.; Fernández-Aranda F.; Alvarez-Moya E.; Bulik C.; Granero R.; Gratacòs M.; Jiménez-Murcia S.; Krug I.; Mercader JM.; Riesco N.; Saus E.; Estivill X. "Suicide attempts in bulimia nervosa: personality and psychopathological correlates". *Europe Psychiatry*. 24:91-97,2009.

Freedman R.; Adler L.; Leonard S. "Alternative Phenotypes for the Complex Genetics of Schizophrenia". *Biological Psychiatric*. 45: 551-558, 1999.

Frustaci A.; Pozzi G.; Gianfagna F.; Manzoli L.; Boccia S. "Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits". *Neuropsychobiology*. 58: 163-170, 2008.

Gómez-Palacio A.; Escobar-Rodríguez M. “Codificación y retención de la memoria: el factor neurotrófico derivado de cerebro (*BDNF*) en la plasticidad sináptica”. *Review Neurological*.45: 409-417, 2007.

Gorwood P. “Eating disorders,serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response”. *American Journal Pharmacogenomics*. 4: 9.17, 2004.

Greenberg B.; Tolliver T.; Huang S.; Li Q.; Bengel D.; Murphy D. “Genetic Variation in the serotonin transporter promoter región affects serotonin uptake in human blood platelets”. *American Journal Medicine Genetics*. 88: 83-87, 1999.

Gut-Fayand A.; Dervaux A.; Olié J.; Lôo H.; Poirier M.; Krebs M. “Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity”. *Psychiatry Research*. 102; 65–72, 2001.

Hashimoto K. “*BDNF* variant linked to anxiety-related behaviors”. *Bioessays*, 29:116-119, 2007.

Harrison P.; Owen M. “Genes for Schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications”. *Lancet*. 361: 417-419, 2003.

Heils A.; Teufel A.; Petri S.; Stober G.; Riederer P.; Bengel D. “Allelic variation of human serotonin transporter gene expression”. *Journal of neurochemistry*. 66:2621-2624, 1996.

Henna E.; Hatch J.; Nicoletti M.; Swann A.; Zunta-Soares G.; Soares J. “Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders?”. *Bipolar Disorders*. 15:223–7, 2013.

Hettema J.; Neale M.; Myers J.; Prescott C.; Kendler K. “A Population- bases Twin Study of The Relationship between Neuroticism and Internalizing disorders”. *American Journal Psychiatry*. 163: 857-864, 2006.

Hranilovic D.; Stefulj J.; Furac I. “Serotonin Transporter Gene Promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) Polymorphisms in Croatian Suicide Victims” *Biology Psychiatry*. 54:884-889, 2003.

Huang E.; Reichardt L. "Neurotrophins: roles in neuronal development and function". Annual Review Neuroscience. 24:677-736, 2001.

Jang K.; Livesley W.; Vernon P. "Heritability of The Big Five Personality Dimensions and their Facets: a Twin Study". Journal Personality. 64: 577-591, 2003.

Jiménez M. "Estudio de polimorfismo de genes de la vía serotoninérgica en pacientes con desorden de personalidad: Impulsivo-Agresividad". Tesis Profesional para optar al grado de Tecnólogo Médico, Universidad de Chile, 2005.

Kakiuchi C.; Iwamoto K.; Ishiwata M.; Bundo M.; Kasahara T.; Kusuni I.; Tsujita T.; Okasaki Y.; Nanko S.; Kunugi H. "Impaired Feedback Regulation *XBP1* as a Genetic Risk Factor for Bipolar disorder". Nature Genetics. 35: 171-175, 2003.

Kakiuchi C.; Ishiwata M.; Umekage J.; Tochige M.; Kohda K.; Kato T. "Association of the *XBP1* -116 C/G polymorphism with schizophrenia in the Japanese population". Psychiatry Clinical Neuroscience. 58: 438- 440, 2005.

Kanazawa T.; Glatt S.; Kia-Keating B.; Yoneda H.; Tsuang M. "Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder". Psychiatric Genetics. 17: 165-70, 2007.

Kato T. "Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of mood-stabilizing neurons?". Cell. 31: 495-503, 2008.

Kim D.; Lim S.; Lee S.; Sohn S.; Kim S.; Hahn C.; Carroll B. "Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response". Neuroreport. 11: 215-219, 2000.

Krueger R.; South S.; Johnson W.; Iacono W. "The Heritability of Personality is not Always 50%: Gene-Environment Interactions and Correlations between Personality and Parenting". Journal Personality. 76: 1485-1522, 2008.

Lang U.; Hellweg R.; Gallinat J. "*BDNF* Serum Concentrations in Healthy Volunteers are associated with Depression-Related Personality Traits". Neuropsychopharmacology. 29: 795-798, 2004.

Leal S. "Phenotypes and Genetics Analysis of Psychiatric and Neuropsychiatric Traits". *American Journal Medicine Genetic*. 105: 4-7, 2001.

Lee J.; Kim H.; Hyun D. "Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and impulsivity in Koreans". *Psychiatry Research*.118: 19-24,2003.

Lesch K.; Bengel D.; Heils A.; Sabol S.; Greenberg B.; Petri S.; Benjamin J.; Muller C.; Hamer D.; Murphy D. "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region". *Science*. 274: 1527-1531, 1996.

Lesch K.; Bengel D.; Heils A.; Sabol S.; Greenberg B.; Petri S. "Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region". *Science*. 247: 1527- 1531, 1996.

Lesch K.; Gutknecht L. "Pharmacogenetics of the serotonin transporter". *Neuropsychopharmacology Biology Psychiatry*. 29: 1062-1073, 2005.

Lewis M.; Scott J.; Frangou S. "Impulsivity, personality and bipolar disorder". *Europe Psychiatry*. 24:464–9, 2009.

Loranger A. "International Personality Disorders Examination (IPDE): DSM-IV Module". Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, 2001.

Lynam D.; Gudonis L. "The Development of Psychopathy". *Annual Review Clinical Psychology*. 1: 381-407, 2005.

MacKenzie A.; Quinn J. "A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96:15251-15255, 1999.

Mata I.; Arranz M.; Patiño A. "Serotonergic polymorphisms and psychotic disorders in populations from north Spain". *American Journal Medical Genetics*. 126: 88-94,2004.

McCrae R. R. & Costa P.T. "NEO-PI-R Manual: Psychological assessment Resources", 1992.

McCrae R.; Terracciano A. "Personality Profiles of Cultures: Aggregate Personality Traits". Journal Personality Society Psychology. 89: 407-425, 2005.

McCrae R.; Costa P. "Empirical and Theoretical Status of The Five- Factor Model of Personality Traits". Handbook of Personality Theory and Testing, 2009.

Miranda A.; Lopez C.; García J.; Ospina J. "El Uso de Endofenotipos en el Estudio del Componente Genético de la Esquizofrenia". Revista Colombiana de Psiquiatría 32: 3- 15, 2003.

Mizuno T.; Aoki M.; Shimada Y.;Inoue M.; Nakaya K.; Takahashi T. "Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory región and anxiety". Journal Psychosom Research.60: 91-97, 2006.

Moya P. "Serotonin transporter: Gene variants and neuropsychiatric disorders". Sociedad de Farmacología de Chile. 6: 19, 2013.

Murphy L.;Moya R. "Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional GxG and GxE differences in health and disease". Current opinion in pharmacology. 11:3-10, 2011.

Murphy L.; Moya R.; Wendland R.; Timpano R. "Genetic contributions to obsessive-compulsive disorder (OCD) and OCD related disorders". Principles of Psychiatric Genetics.45: 121- 133, 2012.

Murray C.; Lopez A.; Jamison D. "The Global Burden of Disease in 1990: Summary Results, Sensitivity Analysis and Future Directions". Bull World Health Organization. 72: 495-504,1994.

Nieto R. "Relación entre el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) y el funcionamiento cognitivo en pacientes con SZ". Tesis Profesional para optar al grado de Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, 2014.

Oquendo M.; Mann J. "The biology of impulsivity and suicidality". *Psychiatry Clinical North American*. 23: 11-25, 2000.

Oswald L.; M.; Zandi P.; Nestadt G.; Potash J.; Kalaydjian A.; Wand G. "Relationship between cortisol responses to stress and personality". *Neuropsychopharmacology*. 31:1583-1591, 2006.

Ozer D.; Benet-Martinez V. "Personality and The Prediction of Consequential Outcomes". *Annual Review Psychology*. 57: 401-421, 2006.

Ozsarac N.; Santha E.; Hoffman J. "Alternative non-coding exons support serotonin transporter mRNA expression in the brain and gut". *Journal of neurochemistry*. 82:336-44, 2002.

Pervin L. "The Science of Personality". Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España, 1997.

Peters E.; Slager S.; McGrath P.; Knowles J.; Hamilton S. "Investigations of serotonin-related genes in antidepressant response". *Molecular Psychiatry*.9: 879-889, 2004.

Pfeffer C.; Normandin L.; Kakuma T. "suicidal children grow up: suicidal behavior and psychiatric disorders among relatives". *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 33: 1087-97,1994.

Purselle D.; Nemeroff C. "Serotonin transporter:A potential substrate in the biology of suicide". *Neuropsychopharmacology*. 28: 613-619, 2003.

Pruunsild P.; Kazantseva A.; Aid T.; Palm K.; y Timmusk T. "Dissecting the human *BDNF* locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters". *Genomics*.90: 397-406, 2007.

Reif A.; Lesch K. "Toward a Molecular Architecture of Personality". *Behavior Brain Research*. 139: 1-20, 2003.

Roberts B.; Del Vecchio W. "The Rank- Order Consistency of Personality Traits from Childhood to Old Age: A Quantitative Review of Longitudinal Studies". *Psychology Bull.* 126: 3-25, 2000.

Rojas R.; Vicente B.; Saldivia S.; Melipillan R.; Aedo G.; Hormazabal N.; Carroza A. "Association between serotonin transporter and monoamine oxidase A gene polymorphisms and depression". *Revista medica Chilena.* 143:1252-1259, 2015.

Roy A.; Rytander G.; Sarchiapone M. "Genetics of suicide, Family studies and molecular genetics". *Annals of the New York Academy of Sciences.* 836:135–57, 1997.

Sen S.; Nesse R.; Stoltenberg S.; Li S.; Gleiberman L.; Chakravarti A. "A *BDNF* Coding Variant is Associated with The NEO Personality Inventory Domain Neuroticism, A risk Factor For Depression". *Neuropsychopharmacology.* 28: 397-401, 2003.

Sen S.; Burmeister M.; Ghosh D. "Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits". *Biology Neuropsychiatric Genetics.* 127: 85-89, 2004.

Serretti A.; Lilli R.; Smeraldi E. "Pharmacogenetics in affective disorders". *Europe Journal Pharmacology.* 438: 117-128, 2002.

Serretti A.; Artioli P. "From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes". *Psychopharmacology.* 174: 490-503, 2004.

Serretti A.; Benedetti F.; Zanardi R.; Smeraldi E. "The influence of serotonin transporter promoter polymorphism and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments". *Neuropsychopharmacology Biology Psychiatry.* 29: 1074- 1084, 2005.

Sheehan D.; Lecrubier Y.; Sheehan K.; Amorim P.; Janavs J.; Weiller E.; Hergueta T. "The Mini-International Neuropsychiatrics Interview (M.I.N.I.): the development and

validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10". *Journal Clinical Psychiatry*. 20: 22-33, 1998.

Silva H.; Iturra P.; Solari A.; Villarroel J.; Jerez S.; Vielma W. "Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder". *Actas Españolas de Psiquiatria*. 35 (6): 387-392, 2007.

Skezely A.; Ronai Z.; Nemoda Z.; Kolmann G.; Gervai J.; Sasvari-Skezely M. "Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5 HTTLPR polymorphism". *American Journal Medical Genetics*. 126B: 106-110, 2004.

Smeraldi E.; Zanardi R.; Benedetti F.; Dibella D.; Perez J.; Catalano M. "Polimorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamina". *Molecular Psychiatry*. 3: 508-511, 1998.

Solé i Fontova M.. Spanish Validation of NEO-PI-R, NEO-FFI-R and Schinka Scales, on University Samples and General Population, Universidad de Lleida, 2006.

St. Clair D.; Blackwood D.; Muir W.; Carothers A.; Walker M.; Spowart G.; Gosden C.; Evans H. "Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness". *Lancet*. 336: 13-6, 1990.

Steinley D.; Brusco M. "Evaluating Mixture Modeling for Clustering: Recommendations and Cautions". *Psychology Methods*. 16: 63-79, 2011.

Strakowski S.; Fleck D.; Del Bello M.; Adler C.; Shear P.; Kotwal R.; Arndt S. "Impulsivity across the course of bipolar disorder". *Bipolar Disorders*. 12:285-97, 2010.

Tandon K.; McGuffin P. "The Genetic basis for psychiatric illness in man". *European Journal Neurosciences*. 16: 403-407, 2002.

Terracciano A.; Sanna S.; Uda M.; Deiana B.; Usala G.; Busonero F. "Genome Wide Association Scan for Five Major Dimensions of Personality". *Molecular Psychiatry*. 54: 67-79, 2008.

Valenzuela C.; Acuña M.; Harb Z. "Gradiente sociogenético en la población chilena". *Revista médica de Chile*. 115:295-299, 1987.

Wendland J.; Martin B.; Kruse M.; Lesch K-P.; Murphy D. "Simultaneous genotyping of four functional loci of human *SCL6A4*, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531". *Molecular Psychiatry*. 11:224-226, 2006.

Widiger T.; Lowe J. "Five-Factor Model Assessment of Personality Disorder". *Journal Personality Assessment*. 89: 16-29, 2007.

Willis-Owen S.; Fullerton J.; Surtees P.; Wainwright N.; Miller S.; Flint J. "The Val66met Coding Variant of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (*BDNF*) Gene Does Not Contribute Toward Variation in the Personality Trait Neuroticism". *Biology Psychiatry*.58: 738-742, 2005.

Yoshida K.; Ito K.; Sato K.; Takhashi H.;Kamata M.; Higuchi H. "Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic región on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients". *Neuropsychopharmacology Biology Psychiatry*. 26: 383-386, 2002.

Yoshida H.; Matsui T.; Yamamoto A.; Okada T.; Mori K. "*XBP1* mRNA is induced by ATF6 and spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a highly active transcription factor". *Cell*.107:881-91, 2001.

Yoshida H."Unconventional splicing of XBP-1 mRNA in the unfolded protein response Antioxid Redox Signal".*Cell*. 9:2323-33, 2007.