

Asociación de variantes genéticas implicadas en el metabolismo del colesterol y trastorno depresivo mayor

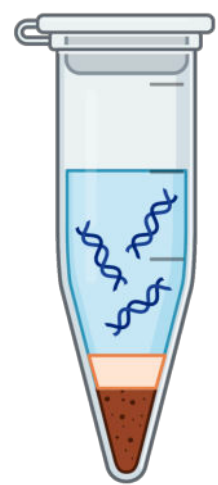
Laura I. Rojas, Laura C. Castro, Valeria Gómez, Santiago Rodríguez, Lucía C. Tibaduiza, Victoria Castañeda, Mariana Larios, Juliana Pérez, Luisa Fernanda Rojas, Nora Contreras, Dora J. Fonseca y Juan F. Cano.

Introducción

El suicidio constituye un importante problema de salud pública, con cerca de 720 000 muertes anuales en el mundo y 16 568 casos reportados en Colombia hasta junio de 2025. El trastorno depresivo mayor (TDM), que afecta a más de 332 millones de personas, es uno de los principales factores asociados a la conducta suicida. Evidencias recientes señalan que la vulnerabilidad al suicidio puede estar modulada por factores genéticos implicados en el metabolismo del colesterol, particularmente los genes CYP46A1 y ABCG1. El primero codifica la enzima colesterol 24S-hidroxiolasa, esencial para la homeostasis lipídica cerebral; polimorfismos como rs754203 se han asociado con mayor riesgo suicida al alterar su expresión. Por su parte, ABCG1, implicado en el transporte de colesterol y la regulación de la neuroplasticidad, presenta variantes relacionadas con rasgos de agresividad, considerados fenotipos intermedios del suicidio. El presente estudio analiza dichos polimorfismos en población colombiana con TDM e ideación suicida, buscando identificar biomarcadores genéticos que contribuyan a estrategias personalizadas de prevención y manejo clínico del riesgo suicida.

Metodología

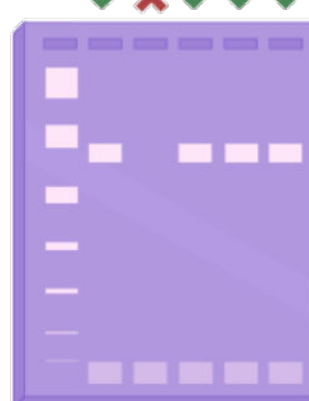
Se realizó un estudio observacional retrospectivo de tipo caso-control en pacientes de origen colombiano con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El grupo de casos estuvo conformado por 87 pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con TDM según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV). El grupo control estuvo compuesto por individuos latinoamericanos seleccionados de la base de datos gnomAD v2.1.1



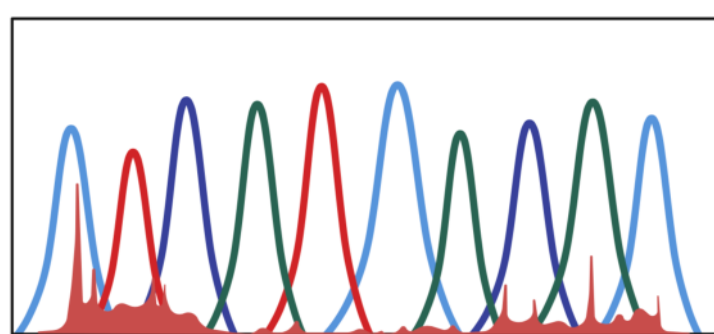
Las muestras de sangre periférica fueron recolectadas en tubos con EDTA y procesadas para la extracción de ADN genómico utilizando el kit Zymoresearch

Se amplificaron por PCR las regiones del gen CYP46A1 que contenían los SNPs identificados como rs75 y rs4900442. Las condiciones de amplificación incluyeron una desnaturalización inicial a 95 °C por 10 minutos, seguida de 30 ciclos de desnaturalización a 94 °C por 40 segundos, alineamiento a temperatura específica para cada par de cebadores 60 °C por 40 segundos, extensión a 72 °C por 40 segundos, y una extensión final a 72 °C por 10 minutos.

Los productos amplificados fueron verificados mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,2% teñido con bromuro de etidio. Posterior a esto, los productos de PCR se secuenciaron mediante el método de secuenciación de Sanger.



Las frecuencias alélicas y genotípicas, así como el equilibrio de Hardy-Weinberg, fueron calculadas utilizando el software SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). La desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg se evaluó mediante la prueba de bondad de ajuste χ^2 con un grado de libertad. Para el análisis de asociación entre los polimorfismos del gen CYP46A1 y el TDM, se aplicaron modelos genéticos codominante, dominante, recesivo, sobredominante y log-aditivo.



Resultados

Se evaluaron dos polimorfismos del gen CYP46A1, identificados como rs754203 y rs4900442, mediante análisis de asociación genética bajo distintos modelos heredados: codominante, dominante, recesivo, sobredominante y log-aditivo. Las frecuencias alélicas y genotípicas fueron calculadas para los grupos de casos y controles, y se verificó el equilibrio de Hardy-Weinberg en ambas poblaciones.

Para el SNP rs754203, se observó una posible tendencia hacia la significancia bajo el modelo dominante, con un valor de $p = 0.056$. Aunque este resultado no alcanza el umbral convencional de significancia estadística ($p < 0.05$), su proximidad sugiere un posible efecto genético que

podría ser relevante en estudios con mayor tamaño muestral. En este modelo, los genotipos A/G y G/G fueron agrupados y comparados frente al genotipo A/A, mostrando una ligera diferencia en la distribución entre casos y controles. En contraste, los modelos codominante, recesivo, sobredominante y log-aditivo aplicados al mismo SNP no mostraron asociación significativa con el diagnóstico de TDM ($p > 0.05$ en todos los casos), lo que indica que la variación genética en rs754203 no parece ejercer un efecto consistente bajo estos esquemas de herencia.

Respecto al SNP rs4900442, ninguno de los modelos genéticos evaluados mostró asociación significativa con TDM. Los valores de p obtenidos en todos los modelos fueron superiores a 0.05, lo que sugiere que este polimorfismo no está relacionado con la susceptibilidad al trastorno en la población analizada.

Discusión

Aunque se observó una tendencia marginal hacia la significancia en el SNP rs754203 bajo un modelo de dominancia ($p = 0.055$), no se identificaron correlaciones robustas entre estos polimorfismos y el diagnóstico de TDM. A pesar de ser hallazgos negativos, ofrecen una oportunidad valiosa para reflexionar sobre la complejidad de los mecanismos genéticos implicados en los trastornos del afecto y el suicidio.

La ausencia de asociación significativa en este estudio puede explicarse por varios factores. En primer lugar, los efectos genéticos de los SNPs analizados podrían ser modestos o dependientes del contexto, lo que dificulta su detección en muestras de tamaño moderado. En segundo lugar, el TDM es un trastorno clínicamente heterogéneo, y es posible que los polimorfismos de CYP46A1 estén más relacionados con rasgos específicos como la impulsividad o la ideación suicida, los cuales no fueron estratificados en este análisis. Además, los SNPs intrónicos como rs754203 no alteran directamente la secuencia codificante de la proteína, pero podrían influir en la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos o de splicing alternativo que no fueron evaluados.

Asimismo, la publicación de resultados negativos adquiere una relevancia científica fundamental dado a que contribuye a evitar la duplicación de esfuerzos, permite la construcción de metaanálisis más representativos, y fomenta una cultura científica más transparente y reproducible. Además, estos resultados ayudan a refinar hipótesis y modelos etiológicos, descartando asociaciones espurias y orientando futuras investigaciones hacia enfoques más integradores.

Conclusiones

Aunque no se identificaron correlaciones significativas con el diagnóstico de TDM, se observó una tendencia hacia la asociación del alelo G del SNP rs754203 con el riesgo de suicidio, especialmente en hombres. Estos hallazgos sugieren que CYP46A1 podría desempeñar un papel en la vulnerabilidad suicida a través de mecanismos relacionados con el metabolismo del colesterol cerebral. La ausencia de correlaciones robustas destaca la complejidad etiológica de los trastornos afectivos y del comportamiento suicida, y subraya la necesidad de enfoques multidimensionales que integren genética, neurobiología y factores psicosociales. Asimismo, este trabajo enfatiza la importancia de reportar resultados negativos, ya que contribuyen a la transparencia científica, evitan la duplicación de esfuerzos y permiten refinar hipótesis para futuras investigaciones. Se requieren estudios adicionales con mayor tamaño muestral, análisis funcionales de los polimorfismos y evaluación de variables clínicas específicas como la impulsividad, la ideación suicida y la comorbilidad neurodegenerativa. La identificación de biomarcadores genéticos confiables podría facilitar estrategias de prevención más precisas y personalizadas en poblaciones en riesgo.

Bibliografía

