



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Moya V, Pablo

Mini-revisión: Variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 52, núm. 2, abril-junio, 2014, pp. 115-122

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331531459007>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Mini-revisión: Variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos

Serotonin Transporter gene variants in neuropsychiatric disorders

Pablo Moya V., PhD¹

The SLC6A4 gene encodes the serotonin transporter SERT. Since the discovery of the role of SLC6A4 polymorphisms on human behavior, there is an increasingly growing wealth of information regarding SLC6A4 gene variants associated with anxiety and mood disorders, as well as their pharmacogenetic implications. In this brief review, the main discoveries on SLC6A4 variants, their functional impact and their suggested roles in neuropsychiatric and neurodevelopmental disorders are discussed.

Key words: Serotonin transporter, neuropsychiatric disorders, SERT.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2014; 52 (2): 115-122

Introducción y Objetivos

Desde el descubrimiento de polimorfismos del gen *SLC6A4*, que codifica el transportador de serotonina (SERT), y la influencia de estos en el comportamiento humano, se ha generado una importantísima cantidad de información respecto al rol de dichas variantes en diversos trastornos neuropsiquiátricos, tales como trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos de estado de ánimo y esquizofrenia. El objetivo de la presente mini-revisión es discutir diversos aspectos de las variantes genéticas de *SLC6A4*, tanto a nivel de expresión génica y funcionalidad de SERT, así como sus roles sugeridos en diversas patologías. Se discutirá brevemente aspectos generales del sistema serotoninérgico y de SERT; a continuación se discutirán las principales

variantes genéticas de *SLC6A4* y sus implicancias funcionales, tanto para variantes codificantes como no-codificantes, para discutir finalmente las implicancias que estas tienen en trastornos neuropsiquiátricos y de neurodesarrollo.

Desarrollo

Serotonin y SERT

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un neuromodulador monoaminérgico que participa en una pléthora de procesos fisiológicos y comportamientos, incluyendo emocionalidad, sueño, locomoción, percepción, cognición, agresión, conducta sexual y apetito. Tal notable diversidad de roles puede explicarse, a grueso modo, por dos características clave del sistema 5-HTergico: a) su organización anatómica, donde los cuerpos neuro-

Recibido: 14/03/2014

Aceptado: 09/06/2014

El autor no presenta ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral. Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias. Universidad de Valparaíso, Chile.

nales 5-HTergicos, agrupados en los núcleos del rafe del tronco encefálico, se proyectan a virtualmente todas las regiones del sistema nervioso, y b) la diversidad molecular y distribución celular diferencial de los catorce subtipos de receptores de 5-HT, expresados en el tejido nervioso y otros órganos¹.

El transportador de 5-HT (SERT) es una proteína clave del sistema 5-HTergico que regula la disponibilidad del neuromodulador en la sinapsis. SERT pertenece al grupo de transportadores neuronales de membrana de sustrato específico Na^+/Cl^- dependientes, perteneciente a la familia de genes SLC6. Al recapturar 5-HT, y así regular la magnitud y alcance de las respuestas al neurotransmisor, SERT participa en el ajuste fino de las sinapsis 5-HTergicas cerebrales, así como en sus acciones periféricas. Interesantemente, la mayor expresión de SERT se encuentra en regiones corticales y límbicas implicadas en comportamiento y estados emocionales². Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) son fármacos que bloquean SERT, tales como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y escitalopram. Los SSRIs constituyen el frente de batalla del tratamiento antidepresivo, y están dentro de los fármacos más prescritos para enfermedades neuropsiquiátricas^{2,3}. Al bloquear SERT, los SSRIs aumentan la disponibilidad de 5-HT y su acción sobre receptores de 5-HT, gatillando una serie compleja -y aun no completamente entendida- de cambios moleculares que

subyacen a su eficacia antidepresiva, que incluyen desensibilización del transportador y receptores, cambios a nivel de transducción de señal, activación de neurotrofinas y neurogénesis⁴. Debido a esto, SERT se ha convertido en uno de los blancos moleculares más explotados en farmacoterapia.

Variaciones genéticas de SLC6A4

El gen humano SLC6A4, que codifica SERT, es una región de ~40 Kb, localizado en el cromosoma 17q11.2 y se compone de catorce exones (regiones del gen que codifican proteína) (Figura 1). La secuencia de su transcripto predice una proteína de 630 aminoácidos que contiene doce dominios transmembrana³.

Variantes del promotor de SLC6A4

El primer reporte de un polimorfismo en la región 5' de SLC6A4 fue descrita el año 1996⁵; los autores denominaron a este polimorfismo como la “región polimórfica asociada al transportador de serotonina (5-HT Transporter-Linked Polymorphic Region, 5-HTTLPR). 5-HTTLPR consiste en una inserción de 44 bp (*long*, L) o su eliminación (*short*, S) dentro de una serie de elementos repetitivos localizados ~1kb río arriba del sitio de inicio de transcripción. Los alelos L y S del 5-HTTLPR tienen distintas eficiencias transcripcionales, siendo S comparativamente menos eficaz que L. Cuando los mismos autores descubrieron en 1996 que el alelo S del 5-HTTLPR estaba asociado con

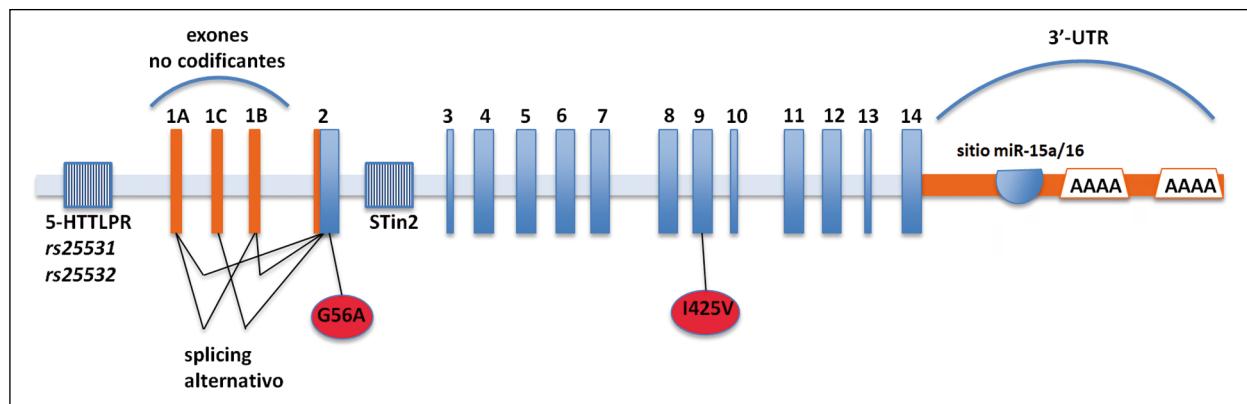


Figura 1. Diagrama de la estructura genética de SLC6A4 y las principales variantes genéticas descritas en el texto.

rasgos de personalidad relacionados a ansiedad y depresión, se produjo un avance importantísimo en el área de la genética psiquiátrica⁶, que cimentó las bases para estudios posteriores, tales como el estudio de Caspi y cols., (2003) que demostró, por primera vez, que la variante S (o genotipo SS) del 5-HTTLPR modula el efecto de eventos estresantes previos en el desarrollo de depresión (y tasa de suicidio) en un estudio epidemiológico prospectivo⁷. Se ha demostrado que el 5-HTTLPR afecta la expresión de SERT por diversas metodologías, incluyendo experimentos con genes reporteros, el uso de radioligandos de SERT en linfoblastos, plaquetas y tejido cerebral post-mortem, mediciones cronoamperométricas de 5-HT extracelular, así como también con estudios de imagenología en humanos midiendo potencial de unión de ligandos en cerebro^{2,5,8}. En los últimos años, el 5-HTTLPR ha sido refinado en detalle: el 2006, Hu y cols., demostraron que el alelo G del SNP rs25531, que se presenta casi siempre en faso con el alelo L del 5-HTTLPR, atenúa la actividad transcripcional⁹. En 2008, Wendland, Moya y cols., demostraron que el alelo T del SNP rs25532, disminuye aun más la actividad del 5-HTTLPR/rs25531¹⁰.

Splicing alternativo

Los exones 1A, 1B y 1C son exones no codificantes los cuales, vía un mecanismo de *splicing* alternativo, regulan la expresión tejido-específica de SERT. La variante de *splicing* que posee solamente el exón 1A dirige la expresión preferencial en tejido del sistema nervioso central (CNS) y médula adrenal; las variantes 1A y 1A+1B son expresadas a niveles similares en corazón y estómago, mientras que la variante 1C es primordialmente expresada en tejido digestivo y tiene una muy baja expresión en corazón¹¹.

Variante intrónica

Consiste en una repetición en tandem de número variable (*variable number of tandem repeats*, VNTR) de un elemento de 16-17 bp, presente en el intrón 2 de SLC6A (STin2). Este polimorfismo presenta los alelos STin2.12, STin 2,10 y STin2.9, determinados por el número de repeticiones, y

modifican la expresión de SERT de manera directamente proporcional al largo del VNTR¹². Este efecto diferencial ha sido demostrado que ocurre por la alteración de la respuesta a los factores de transcripción YB-1 y CTCF^{12,13}.

Señales depoliadenilación

Existen dos señales de poliadenilación en la región 3' no traducida de SLC6A4, localizadas a 567 pares de bases (bp) y 690 bp río abajo del codón de término, y su uso diferencial define dos RNA mensajeros de distinto largo. Cabe mencionar que estos dos sitios de poliadenilación también son encontrados en ratón (*Mus musculus*) con un altísimo grado de similitud de secuencia, sugiriendo un rol evolutivo conservado^{13,14}. Se ha descrito que el polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*, SNP) rs3813034 modifica la tasa relativa de uso entre estas dos señales, donde el alelo G reduce el uso de la señal de poliadenilación más distal¹⁵. Notablemente, rs3813034 ha sido asociado a trastorno de pánico, siendo los portadores del alelo G los que presentan un riesgo aumentado¹⁶. Muy recientemente, se demostró que uno de los roles funcionales que posee la señal de poliadenilación distal de SERT es su interacción con la ribo proteína heteronuclear K¹⁷.

Sitio de unión a microRNA

En 2010, Baudry y cols., encontraron que miR-16 es un regulador post-transcripcional de SERT en ratones¹⁸. Moya y cols., replicaron este resultado, y demostraron que miR-16, así como también miR-15a son represores funcionales de la expresión de SERT en células humanas de rata¹⁹. Cabe mencionar que los niveles de miR-16 pueden ser regulados por el SSRI fluoxetina, sugiriendo que este -y quizás otros- microRNA puede ser un efector central que regule los cambios neuroadaptativos inducidos por los antidepresivos¹⁸. No ha sido explorado aún el efecto de fluoxetina sobre miR-15A, ni tampoco si su efecto regulatorio sobre miR-16 es un mecanismo común de todos los SSRIs. Cabe destacar que este sitio de unión a miR-15a/16 está localizado muy próximo a uno de los sitios de poliadenilacion, por lo que resultaría muy interesante

explorar las consecuencias funcionales a nivel de expresión de SERT, a nivel combinatorio, del uso alternativo de señales de poliadenilación respecto a la actividad regulatoria mediada por microRNAs.

Variantes no-sinónimas (codificantes) en SLC6A4

Se han descrito variantes no-sinónimas e infrecuentes de SERT en OCD, síndrome de Tourette, autismo y depresión.

Una mutación que cambia el aminoácido Isoleucina en la posición (inferida) 425 (de SERT por Valina) fue detectada originalmente en dos familias distintas que presentaban OCD y enfermedades relacionadas²⁰. SERT I425V se localiza en la región trans-membrana TM8 (inferida), y ha sido sugerido que la mutación modifica la estructura secundaria de hélice alfa, afectando el transporte. La caracterización funcional de esta mutación demostró que SERT I425V otorga un aumento de función, y esto ocurre por cambios en la regulación por cGMP y óxido nítrico, doblando el transporte normal de 5-HT^{20,21}. Este descubrimiento es particularmente relevante desde la perspectiva fisiopatológica, puesto que dicha hiper-funcionalidad de SERT se ajusta bien a la hipótesis 5-HTergica de OCD, y con el hecho que los inhibidores de recaptura de serotonina constituyen la única farmacoterapia disponible para OCD.

En un trabajo recientemente publicado, Moya y cols., detectaron SERT I425V en una familia con síndrome de Tourette, una patología de neurodesarrollo que posee características comunes con OCD. Colectivamente, considerando como condición el espectro OCD/síndrome de Tourette, se tiene que a la fecha SERT I425V ha sido detectado en 1,57% de los casos, mientras que la población control, sólo tres individuos de un total de 1.958 genotipados son portadores de la mutación ($\chi^2 = 15,03$, $p < 0,0001$, OR = 9,0)²².

El SNP rs6355 cambia la Glicina en posición (inferida) 65 por Alanina (G65A). Esta variante ha sido encontrada de manera sistemática en pacientes con autismo. Cabe destacar que G65A ha sido asociada a rasgos rígido-compulsivo, lo que sugiere una superposición fenotípica con OCD, así

como un posible nexo común con alteraciones en la señalización 5-HTergica²³.

La mutación SERT L255M cambia el aminoácido Leucina en posición 255 (inferida) por Metionina. Esta mutación fue encontrada en un paciente con depresión psicótica, que además poseía el genotipo SS para el 5-HTTLPR²⁴. No existe información funcional para esta mutación, probablemente por el hecho que fue encontrada en tan solo un paciente, y que la posición 255 predice que el cambio ocurren en un loop extracelular, lejos de sitios de glicosilación y fosforilación descritos en SERT.

Implicancias de las variantes genéticas de SLC6A4 en trastornos neuropsiquiátricos

Dada su participación en una amplia gama de procesos fisiológicos, no es extraño que las alteraciones del sistema 5-HTergico estén implicadas en la fisiopatología de muchos trastornos neuropsiquiátricos. Como se mencionó anteriormente, la investigación original de Lesch y cols., demostró que la expresión y función reducidas de SERT, que resultan del alelo S del 5-HTTLPR, están asociadas a rasgos de personalidad relacionados a ansiedad y depresión⁶. A partir de este trabajo seminal, se ha acumulado una cantidad enorme de información a partir de estudios que implican al 5-HTTLPR en trastornos neuropsiquiátricos (al 23/09/2013, la búsqueda en Pubmed de “5-HTTLPR psychiatry” arroja 600 publicaciones). Varias de las asociaciones iniciales de variantes de SLC6A4 con trastornos neuropsiquiátricos han sido replicadas posteriormente en meta-análisis, específicamente de trastorno bipolar afectivo²⁵, esquizofrenia²⁶, autismo²⁷, adicción, depresión y ansiedad²⁸, trastorno obsesivo-compulsivo (*Obsessive-Compulsive Disorder*, OCD)²⁹⁻³¹ y déficit atencional con trastorno de hiperactividad³². Existen otros trastornos y enfermedades que se han descrito estar asociados a variantes de SLC6A4, incluyendo síndrome de muerte súbita infantil, migraña, enfermedades músculo-esqueléticas, infarto al miocardio, hipertensión pulmonar, y trastorno de colon irritable^{2,3,8}. Sin embargo, la inmensa mayoría de los estudios han investigado el 5-HTTLPR “clásico”, descuidan-

do el efecto que poseen *rs25531* y *rs25532* sobre la actividad de este *locus*, lo que puede explicar la ausencia de replicación de los resultados iniciales en algunos estudios posteriores². Por tanto, estudios a futuro deben incluir dichos SNPs modificadores de la actividad de 5-HTTLPR, con el fin de identificar más precisamente el rol que tienen los haplotipos de SLC6A4 (combinaciones de variantes genéticas).

Conclusión

La contribución genética al temperamento humano y a rasgos comportamentales, tales como consumo de alcohol, dominancia y ansiedad, han sido establecidas en humanos y otras especies. Como se ha descrito en esta revisión, el 5-HTTLPR es un elemento regulatorio de alta flexibilidad (y baja complejidad) que no debe ser considerado como bi-alélico (S vs L) sino que como tri-alélico (5-HTTLPR/*rs25531*) y además modulado por *rs25532*. Actualmente, la determinación genética de dichas variantes es de muy bajo costo y no ofrece mayores desafíos técnicos respecto a análisis molecular del 5-HTTLPR clásico. Los futuros esfuerzos experimentales, por tanto, deberían

realizarse hacia el análisis de múltiples variantes de SLC6A4 de forma simultánea. Vale mencionar, además, que en ninguna de las plataformas utilizadas para estudios de asociación a nivel de genoma completo (GWAS, Genome-Wide Association Study) se incluye el 5-HTTLPR (ni *rs25531/2*) de manera estándar.

Otra de las áreas de creciente interés es la regulación mediada por microRNAs, que también ha sido demostrada para SERT^{18,19}. Considerando sus roles descritos en diferenciación neuronal y plasticidad sináptica, los microRNAs han abierto nuevas líneas de investigación en la etiología de trastornos neuropsiquiátricos. Al ser elementos regulatorios de carácter epigenético, los microRNAs proporcionan además una nueva capa de complejidad a la heterogeneidad de dichos trastornos.

El análisis de las variantes genéticas que afectan la expresión y función de SERT permite comprender, al menos en parte, cómo las alteraciones del sistema 5-HTergico influencian el riesgo a trastornos afectivos y comportamentales. Es importante mencionar que dicho riesgo ocurre fundamentalmente a través de interacciones genético-ambientales, cuyo análisis está fuera del objetivo de esta revisión.

Resumen

El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina SERT. Desde el descubrimiento inicial del rol que tienen polimorfismos de SLC6A4 en el comportamiento humano, hay una creciente cantidad de información acerca de variantes genéticas de SLC6A4 asociadas con trastornos de ansiedad y de estado de ánimo, así como de sus implicancias farmacogenéticas. En esta breve revisión, se discuten los principales descubrimientos de variantes de SLC6A4, su impacto funcional y sus roles sugeridos en enfermedades neuropsiquiátricas y de neurodesarrollo.

Palabras clave: Transportador de serotonina, enfermedades neuropsiquiátricas, SERT.

Referencias bibliográficas

1. Baumgarten HG, Göthert M, Aghajanian GK. Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS. Berlin; New York: Springer; 1997. xxx, 767 p. p.
2. Murphy DL, Moya PR. 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 2011; 11 (1): 3-10. PubMed PMID: 21439906. Pubmed Central PMCID: 3487694.
3. Murphy DL, Moya PR, Wendland JR, Timpano KR. Genetic contributions to obsessive-compulsive disorder (OCD) and OCD-related disorders In: Nurnberger J, Berrettini W, editors. Principles of Psychiatric Genetics. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2012; p. 121-33.
4. Carr GV, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. Psychopharmacology 2011; 213 (2-3): 265-87. Pub Med PMID: 21107537. Pubmed Central PMCID: 3374933.
5. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. Journal of neurochemistry 1996; 66 (6): 2621-4. PubMed PMID: 8632190.
6. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274 (5292): 1527-31. PubMed PMID: 8929413.
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003; 301 (5631): 386-9. PubMed PMID: 12869766.
8. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. Nature reviews Neuroscience 2008; 9 (2): 85-96. PubMed PMID: 18209729.
9. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. American journal of human genetics 2006; 78 (5): 815-26. PubMed PMID: 16642437. Pubmed Central PMCID: 1474042.
10. Wendland JR, Moya PR, Kruse MR, Ren-Patterson RF, Jensen CL, Timpano KR, et al. A novel, putative gain-of-function haplotype at SLC6A4 associates with obsessive-compulsive disorder. Human molecular genetics 2008; 17 (5): 717-23. PubMed PMID: 18055562.
11. Ozsarac N, Santha E, Hoffman BJ. Alternative non-coding exons support serotonin transporter mRNA expression in the brain and gut. Journal of neurochemistry 2002; 82 (2): 336-44. PubMed PMID: 12124434.
12. 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 1999; 96 (26): 15251-5. PubMed PMID: 10611371. Pubmed Central PMCID: 24806.
13. Ali FR, Vasilious SA, Haddley K, Paredes UM, Roberts JC, Miyajima F, et al. Combinatorial interaction between two human serotonin transporter gene variable number tandem repeats and their regulation by CTCF. Journal of neurochemistry 2010; 112 (1): 296-306. PubMed PMID: 19860858. Pubmed Central PMCID: 2848977.
14. Gyawali S, Subaran R, Weissman MM, Herskowitz D, McKenna MC, Talati A, et al. Association of a polyadenylation polymorphism in the serotonin transporter and panic disorder. Biological psychiatry 2010; 67 (4): 331-8. PubMed PMID: 19969287. Pubmed Central PMCID: 2980348.
15. Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, Shen S, Muqit MM, Muir WJ, et al. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. Journal of neurochemistry 1999; 72 (4): 1384-8. PubMed PMID: 10098839.
16. Hartley CA, McKenna MC, Salman R, Holmes A, Casey BJ, Phelps EA, et al. Serotonin transporter polyadenylation polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. Proceedings

- of the National Academy of Sciences of the United States of America 2012; 109 (14): 5493-8. PubMed PMID: 22431634. Pubmed Central PMCID: 3325655.
17. Yoon Y, McKenna MC, Rollins DA, Song M, Nuriel T, Gross SS, *et al.* Anxiety-associated alternative polyadenylation of the serotonin transporter mRNA confers translational regulation by hnR-NPK. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013; 110 (28): 11624-9. PubMed PMID: 23798440. Pubmed Central PMCID: 3710847.
 18. Baudry A, Mouillet-Richard S, Schneider B, Lau-nay JM, Kellermann O. miR-16 targets the serotonin transporter: a new facet for adaptive responses to antidepressants. Science 2010; 329 (5998): 1537-41. PubMed PMID: 20847275.
 19. Moya PR, Wendland JR, Salemme J, Fried RL, Murphy DL. miR-15a and miR-16 regulate serotonin transporter expression in human placental and rat brain raphe cells. Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16 (3): 621-9. PubMed PMID: 22564678. Epub 2012/05/09. eng.
 20. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J, *et al.* Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. Molecular psychiatry 2003; 8 (11): 933-6. PubMed PMID: 14593431.
 21. Prasad HC, Zhu CB, McCauley JL, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shelton RC, *et al.* Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2005; 102 (32): 11545-50. PubMed PMID: 16055563. Pubmed Central PMCID: 1183547.
 22. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, *et al.* Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SL-C6A4, associated with Tourette's disorder. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society 2013; 28 (9): 1263-70. PubMed PMID: 23630162. Pubmed Central PMCID: 3766488.
 23. Prasad HC, Steiner JA, Sutcliffe JS, Blakely RD. Enhanced activity of human serotonin transporter variants associated with autism. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences 2009; 364 (1514): 163-73. PubMed PMID: 18957375. Pubmed Central PMCID: 2674096.
 24. Di Bella D, Catalano M, Balling U, Smeraldi E, Lesch KP. Systematic screening for mutations in the coding region of the human serotonin transporter (5-HTT) gene using PCR and DGGE. American journal of medical genetics 1996; 67 (6): 541-5. PubMed PMID: 8950411.
 25. Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Michelon L, Sham P, Vallada H, *et al.* Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Molecular psychiatry 2005; 10 (8): 771-81. PubMed PMID: 15824745.
 26. Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. Molecular psychiatry 2005; 10 (10): 928-38, 891. PubMed PMID: 15940296.
 27. Kistner-Griffin E, Brune CW, Davis LK, Sutcliffe JS, Cox NJ, Cook EH, Jr. Parent-of-origin effects of the serotonin transporter gene associated with autism. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics 2011; 156 (2): 139-44. PubMed PMID: 21302342. Pubmed Central PMCID: 3438509.
 28. Wray NR, James MR, Gordon SD, Dumenil T, Ryan L, Coventry WL, *et al.* Accurate, Large-Scale Genotyping of 5HTTLPR and Flanking Single Nucleotide Polymorphisms in an Association Study of Depression, Anxiety, and Personality Measures. Biological psychiatry 2009; 66 (5): 468-76. PubMed PMID: 19541292. Pubmed Central PMCID: 3060567.
 29. Stewart SE, Mayerfeld C, Arnold PD, Crane JR, O'Dushlaine C, Fagerness JA, *et al.* Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics:

- the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics 2013; 162B (4): 367-79. PubMed PMID: 23606572.
30. Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular psychiatry* 2013; 18 (7): 799-805. PubMed PMID: 22665263.
31. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 2008; 165 (12): 1532-42. PubMed PMID: 18923068.
32. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics* 2009; 126 (1): 51-90. PubMed PMID: 19506906.

Correspondencia:

Pablo R. Moya V.

Centro de Neurobiología y Plasticidad Cerebral
Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias
Universidad de Valparaíso, Chile.

Teléfono: 32-2508050

E-mail: pablo.moya@uv.cl