

Estudio farmacogenómico en Trastorno Límite de Personalidad.

Borderline Personality Disorder: A pharmacogenomic study.

Hernán Silva^{1*}, Patricia Iturra², Aldo Solari³, Juana Villarroel¹, Sonia Jerez¹, Natalia Roa¹, María Leonor Bustamante^{1,2}.

RESUMEN

Antecedentes: Las conductas agresivas e impulsivas han sido asociadas con disfunciones del sistema serotoninérgico central. Polimorfismos del transportador de serotonina, de la triptófano hidroxilasa (TPH1) y de los receptores serotoninérgicos 5HT1B y 5HT2C han sido vinculados a agresión e impulsividad. Varios estudios en depresión mayor han demostrado que el alelo corto (S) del promotor del gen transportador de serotonina se asocia a una peor respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). **Material y métodos:** En este estudio se investigó la asociación entre la respuesta de la impulsividad al tratamiento con fluoxetina y polimorfismos del transportador de serotonina, TPH1 y de los receptores 5HT1B y 5HT2C, en 49 pacientes con trastorno límite de personalidad. **Resultados:** Los pacientes con el genotipo L/L del promotor del gen transportador de serotonina, evaluados mediante la *Overt Aggression Scale-Modified (OAS-M)*, tuvieron una respuesta a fluoxetina significativamente mejor que los portadores del alelo S. No se encontró asociación entre la respuesta a fluoxetina y los genotipos de TPH1 y de los receptores 5HT1B y 5HT2C. **Conclusiones:** Este es el primer estudio en el que se evalúa la asociación entre estos polimorfismos y la respuesta anti-impulsiva a la fluoxetina en pacientes con trastorno límite de personalidad. El alelo S puede representar un factor común de peor respuesta a los ISRS en enfermedades asociadas a una disfunción serotoninérgica. (*Rev. Neuropsiquiatría* 2008; 71: 58-64).

PALABRAS CLAVE: Farmacogenómica, gen transportador de serotonina, trastornos de personalidad, fluoxetina.

SUMMARY

Background: Disturbances in central serotonin function have been implicated in impulsive and aggressive behavior. Serotonin transporter tryptophan hydroxylase (TPH1) and serotoninergic receptor (5HT1B, 5HT2C) polymorphisms have been linked to aggression and impulsivity. Several studies of major depression have shown that the short allele (S) of the serotonin transporter promoter gene is associated with a worse response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). **Material and methods:** This study investigates the association between the response of impulsivity

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria. Hospital Clínico, Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

² Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

³ Programa de Biología Celular y Molecular. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

* Autor para correspondencia. Dirección electrónica: hsilva@med.uchile.cl

to fluoxetine treatment and serotonin transporter, TPH1 and 5HT1B and 5HT2C receptor polymorphisms in 49 patients with borderline personality disorder. **Results:** Patients with the Long/Long (L/L) genotype of the serotonin transporter promoter had a significantly better response to fluoxetine when compared to the S allele carriers, as evaluated by the *Overt Aggression Scale-Modified (OAS-M)*. There were no significant associations between fluoxetine response and TPH1, 5HT1B and 5HT2C receptors genotypes. **Conclusion:** This is the first study assessing the association between these polymorphisms and anti-impulsive response to fluoxetine in patients with borderline personality disorder. The S allele may represent a common factor of worse response to SSRIs in diseases associated to serotonin dysfunction. (*Rev. Neuropsiquiatría* 2008; 71: 58-64).

KEYWORDS: Pharmacogenomics, serotonin transporter gene, personality disorder, fluoxetine.

INTRODUCCIÓN

La farmacogenómica puede ser definida como el empleo de información genómica para guiar el tratamiento farmacológico. El término se ha venido utilizando cada vez más en lugar del de farmacogenética, entendido como el estudio del rol de la herencia en las variaciones individuales de la respuesta a fármacos (1). Con el término farmacogenómica se quiere enfatizar una evolución conceptual que va del estudio de los genes individuales (genética) al de conjuntos de genes cada vez más amplios y de sus interacciones recíprocas (genómica). En psiquiatría, los estudios farmacogenómicos se han centrado preferentemente en esquizofrenia y trastorno depresivo siendo más escasos en otras patologías (2-4).

El trastorno límite de personalidad se caracteriza por la inestabilidad de las relaciones interpersonales, de autoimagen y afectividad y por una notable impulsividad que se manifiesta en diversas áreas (5). Uno de los mayores problemas para el manejo clínico de estos pacientes lo representan las conductas impulsivas, agresivas, suicidas y de automutilación. Para el control de estos síntomas se utilizan ampliamente los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). La *American Psychiatric Association*, en su guía práctica para el tratamiento de los trastornos límite de personalidad, recomienda el uso de estos fármacos para tales tipos de síntomas (6).

La impulsividad, agresividad y conductas impulsivas y automutilatorias han sido asociadas a disfunciones del sistema serotoninérgico (7-9). Se han descrito reducciones en los índices de la función serotoninérgica central en sujetos con trastorno de personalidad y con historia de conductas impulsivas y agresivas (10-12). Por otro lado, desde el punto de vista genético, varios polimorfismos relacionados al sistema serotoninérgico han sido vinculados con impulsividad y agresividad.

En una serie de estudios se encontró una asociación entre polimorfismos de la región promotora del gen transportador de serotonina (SERT), impulsividad y suicidalidad (13-17). El transportador de serotonina es el sitio de acción primaria de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Su función es la reincorporación de la serotonina en la neurona pre-sináptica para su re-utilización. Se ha descrito un polimorfismo en la región promotora del gen transportador de serotonina que consiste en la supresión de 44 pares de bases (alelo corto o S) o su inserción (alelo largo o L). La forma S se asocia con menor actividad transcripcional y reducción en la eficiencia de la recaptura de serotonina (18-19). En una serie de estudios en pacientes deprimidos, se ha encontrado que los portadores del alelo largo (L) muestran una mejor o más rápida respuesta antidepressiva a los ISRS que los portadores del alelo corto (20-24). No obstante, hay autores que no han podido replicar este hallazgo y dos estudios en poblaciones asiáticas han arrojado resultados contrastantes (25-27); una posible explicación para esas discrepancias es la baja frecuencia del alelo largo en la población asiática (27). Un meta-análisis y un mega-análisis, con datos de un gran número de pacientes, confirma la asociación del alelo largo con una mejor respuesta a los ISRS (28,29).

Otros genes también han mostrado asociación con impulsividad. La triptófano hidroxilasa (TPH1) es la enzima limitante de la síntesis de serotonina y algunos polimorfismos de TPH1 han sido asociados con descontrol impulsivo y con suicidalidad (30-34). Una segunda isoforma (TPH2) ha sido relacionada con depresión mayor (35). También se han estudiado polimorfismos del receptor serotoninérgico 5HT1B en ratas *knockout* y en individuos con conductas agresivas e impulsivas (36-37). Los estudios sugieren que este receptor puede mediar la agresión y el control de impulsos. Otro gen candidato para los rasgos impulsivos de personalidad es el receptor serotoninérgico 5HT2C,

estudiado en individuos que se infieren daño deliberado a sí mismos (37). Los polimorfismos de estos genes y de otros podrían ser útiles para predecir la respuesta terapéutica de la impulsividad a los ISRS y han sido estudiados previamente en la respuesta antidepresiva a estos fármacos (24,39,40).

El objetivo de este estudio fue estudiar la posible relación entre los polimorfismos de SERT, TPH1, 5HT1B y 5HT2C y la respuesta de la impulsividad a la administración de fluoxetina en el trastorno límite de personalidad. Hasta ahora no se habían estudiado los polimorfismos de los genes asociados al sistema serotoninérgico para la predicción de la respuesta al empleo de ISRS en trastornos de personalidad.

En la figura N°1 se muestra una sinapsis serotoninérgica con la enzima y los receptores cuyos genes fueron estudiados. En este trabajo se presenta una síntesis de los principales hallazgos de nuestra línea de investigación en esta área. Una descripción más detallada se puede encontrar en las referencias 41 y 42.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionó a 59 pacientes, de ambos sexos y de edades entre 18 y 60 años de edad, entre los que acudieron a consulta en la Clínica Psiquiátrica Universitaria del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Los sujetos pertenecían al estrato social II, representativo de la población chilena actual, mezcla caucásica y amerindia. Todos cumplían los criterios

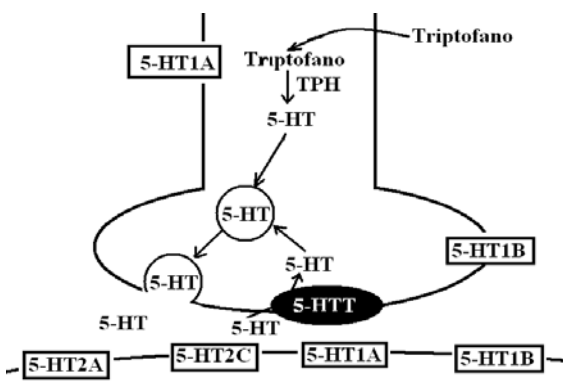
del DSM-IV para trastorno límite de personalidad, de acuerdo al *International Personality Disorder Examination (IPDE)* (43). Se descartó la existencia de patologías del eje I mediante la administración de la *Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis I diagnosis (SCID-I)* (44). Se excluyó a sujetos con antecedentes de cuadros orgánicos cerebrales, psicosis, manía, abuso de sustancias o trastornos de la conducta alimentaria. También se excluyeron pacientes con enfermedades físicas de importancia, descartadas mediante examen físico, hemograma, perfil bioquímico, pruebas tiroideas y electroencefalograma. Se incluyó a los pacientes con historia de síntomas depresivos o ansiosos sólo si se encontraban libres de esos síntomas en el momento de entrar al estudio. Todos los participantes no habían tomado fármacos por lo menos durante dos semanas; en los casos que recibían fluoxetina el plazo se extendió a cuatro semanas. Todos dieron su consentimiento informado; el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y se desarrolló respetando los principios de la Declaración de Helsinki.

Administración de fluoxetina

Los pacientes fueron tratados con fluoxetina oral durante 12 semanas. A todos se les administró 20 mg de fluoxetina al comienzo del estudio. De acuerdo a la respuesta clínica, la dosis podía ser aumentada a partir de las dos semanas de tratamiento. Si la respuesta era considerada insuficiente, los investigadores podían hacer aumentos adicionales. Con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento se midieron los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 12 semanas de tratamiento mediante cromatografía líquida y detección por fluorescencia. No se permitió el empleo de otros fármacos, a excepción de alprazolam o zolpidem cuando fuera necesario.

Evaluación de impulsividad

Se administró la *Overt Aggression Scale Modified (OAS-M)* al inicio del estudio y a las semanas 2, 4, 8 y 12 de tratamiento (45). La OAS-M es un instrumento especialmente diseñado para medir los cambios de agresividad e impulsividad a lo largo del tiempo y fue administrada por dos clínicos entrenados en su uso. Evalúa tres áreas: agresión, irritabilidad y suicidalidad. En agresión tiene cuatro subescalas: agresión verbal, agresión contra objetos, agresión contra otros y agresión contra sí mismo. En irritabilidad tiene dos subescalas: irritabilidad global e irritabilidad subjetiva. En suicidalidad



TPH= Triptofano hidroxilasa

5-HTT= Transportador de serotonina o SERT

5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C = receptores serotoninérgicos

Figura N° 1: Sinapsis serotoninérgica.

tiene tres subescalas: tendencias suicidas (ideación y conducta), intentos de suicidio y letalidad del intento. La mejoría en impulsividad fue definida *a priori* como una reducción de 75% o más en el puntaje inicial de la OAS-M.

Análisis genético

Se tomó una muestra de sangre de cada individuo y se extrajo el DNA de leucocitos empleando el *Ultra Clean DNA Blood Spin Kit (Mo Bio Laboratories Inc.)* de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La determinación de los alelos L y S del promotor del gen del transportador de serotonina se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa, de acuerdo al procedimiento diseñado por Gelertner y colaboradores (46). Las variantes de TPH1 (A218C, -6526A>G, -5806G>T), 5HT1B (G861C) y 5HT2C (G68C) también fueron determinadas mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Los análisis genéticos se efectuaron en los laboratorios de los Programas de Genética Humana y de Biología Celular y Molecular del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Una descripción detallada de los métodos analíticos se puede encontrar en las referencias 41 y 42.

Análisis estadístico

Se efectuó mediante el *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 11.5, SPSS Inc., Chicago, 1999)*. Se calcularon las puntuaciones promedio del OAS-M total y de sus subescalas, al comienzo del estudio y a las semanas 2, 4, 8 y 12 de tratamiento con fluoxetina. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según su genotipo: L/L y portadores del alelo S (LS + SS). Se comparó la reducción del OAS-M total y de sus subescalas, mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Las diferencias clínicas basales y demográficas se compararon mediante la prueba t de Student. La comparación entre respondedores y no respondedores se efectuó mediante la prueba de Fischer. La presencia de equilibrio de Hardy-Weinberg fue examinada mediante la prueba de Chi cuadrado. Solo se incluyeron en los análisis los pacientes que completaron las 12 semanas de tratamiento con fluoxetina.

RESULTADOS

De los 59 pacientes incorporados al estudio 49 (83%) completaron las 12 semanas de tratamiento: 36 mujeres y 13 hombres, con una edad promedio de 30,0 años (DE= 9,5 años). Hubo 22 respondedores y 27 no respondedores. Las características de ambos grupos se pueden ver en la tabla N°1. Se puede apreciar que no hubo diferencias entre los grupos en edad, género, dosis y niveles plasmáticos de fluoxetina, puntajes iniciales de la OAS-M total y de sus subescalas (Tabla N°1).

La distribución de todos los polimorfismos genéticos estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg. No se encontró asociación significativa entre la respuesta a fluoxetina y los polimorfismos de TPH1, 5HT1B y 5HT2C estudiados. En cambio para SERT, los portadores del genotipo L/L tuvieron una respuesta significativamente mayor a fluoxetina que los portadores del alelo S (Tabla N°2).

El análisis de la evolución temporal de la respuesta a fluoxetina según el genotipo de SERT, encontró que los portadores de L/L tuvieron una respuesta mejor que los portadores de S, la que fue significativa en las semanas 8 y 12 (Figura N°2).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio es que el genotipo L/L de SERT se asoció con una mejor respuesta

Tabla N°1: Características clínicas y demográficas de respondedores (n=22) y no respondedores (n=27) a 12 semanas de tratamiento con fluoxetina

	Respondedores	No respondedores	p
Género (F/M)	15/7	21/6	0,525
Edad promedio (años) (DE)	29,1 (8,1)	30,7 (10,7)	0,540
Dosis fluoxetina (mg/día) (DE)	34,1 (15,3)	39,3 (9,9)	0,181
Nivel Plasmático fluoxetina (ng/ml)	194,3 (104,2)	174,6 (101,4)	0,674
OAS-M basal	39,7 (17,2)	36,8 (15,8)	0,546
OAS-M semana 12	6,2 (4,7)	20,4 (9,9)	<0,001
Agresión basal	30,2 (15,8)	27,3 (14,7)	0,509
Agresión semana 12	1,8 (2,3)	13,9 (8,7)	<0,001
Irritabilidad basal	6,7 (2,3)	6,8 (1,5)	0,867
Irritabilidad semana 12	3,5 (2,6)	5,1 (2,5)	0,038
Suicidalidad basal	2,8 (3,2)	2,8 (3,5)	0,965
Suicidalidad semana 12	0,8 (1,2)	1,4 (2,4)	0,247

Respondedores definidos por una reducción de al menos 75% de la OAS-M basal

F= femenino; M= masculino; DE= desviación estándar

Tabla N°2: Frecuencia de genotipos en respondedores (n=22) y no respondedores (n=27) a 12 semanas de tratamiento con fluoxetina.

Genotipos	Respondedores (n %)	No respondedores (n %)	P value
<i>SERT</i> LPR			
I/I	8 (88,9)	1 (11,1)	0,013
I/s	9 (39,1)	14 (80,9)	
s/s	5 (29,4)	12 (70,6)	
<i>TPHI A218C</i>			
A/A	6 (54,4)	5 (45,5)	0,609
A/C	8 (36,4)	14 (63,6)	
C/C	6 (50,0)	8 (50,0)	
<i>TPHI -6525 A>G</i>			
A/A	8 (66,7)	4 (33,3)	0,126
A/G	11 (44,0)	14 (56,0)	
G/G	3 (25,0)	9 (75,0)	
<i>TPHI -5806 G>T</i>			
G/G	13 (56,5)	10 (43,5)	0,157
G/T	9 (34,6)	17 (65,4)	
T/T	-	-	
<i>5HT1B G861C</i>			
G/G	7 (41,2)	10 (56,8)	1,000
G/C	11 (45,8)	13 (54,2)	
C/C	4 (50,0)	4 (50,0)	
<i>5HT2C G68C</i>			
G/G	14 (45,2)	17 (64,8)	0,519
G/C	1 (20,0)	4 (80,0)	
C/C	-	-	
G	7 (53,8)	6 (46,2)	
C	-	-	

anti-impulsiva a la fluoxetina en pacientes con trastorno límite de personalidad. La reducción de la agresividad e impulsividad es concordante con los estudios que sugieren que los ISRS son efectivos en el tratamiento de este trastorno (6).

Los resultados no pueden ser explicados por diferencias en la adherencia al tratamiento, ya que los niveles plasmáticos entre los respondedores y no respondedores a fluoxetina fueron similares. Tampoco pueden ser explicados por la edad o el género, ya que estos también fueron similares para ambos grupos. Por otra parte, la reducción de la agresividad e impulsividad no se debe a la acción antidepressiva de la fluoxetina, por cuanto se excluyeron del estudio los sujetos con depresión al momento del estudio. Otros autores han encontrado que la respuesta anti-agresiva a la fluoxetina no se asocia con ningún cambio sistemático en la depresión, incluso en pacientes con historia de distimia o depresión mayor (47).

La asociación del alelo S con una pobre respuesta a ISRS ha sido descrita en pacientes con depresión mayor, pero hasta ahora no se había investigado la respuesta anti-impulsiva en el trastorno límite de personalidad (28,29). Es improbable que un polimorfismo único pueda dar cuenta de la variación total observada en la respuesta anti-impulsiva. Rasgos complejos como la agresividad y la impulsividad probablemente están determinados por múltiples genes, por lo que sólo el estudio de varios polimorfismos podría predecir mejor la respuesta al tratamiento.

Llama la atención que el mismo genotipo de SERT se asocie a pobre respuesta farmacológica a los ISRS en depresión mayor, en el trastorno límite de personalidad y en bulimia nerviosa (48). Todos estos trastornos están asociados a una disfunción del sistema serotoninérgico. Si se encuentran hallazgos similares en cuadros como trastorno obsesivo compulsivo o trastorno de pánico, también relacionados con el sistema serotoninérgico y que se tratan con ISRS, este genotipo podría representar un factor biológico común de pobre respuesta a estos fármacos.

Los genotipos de TPH1, 5HT1B y 5HT2C, relacionados con suicidalidad, agresividad e impulsividad, no se asociaron con la respuesta a fluoxetina en este estudio.

Una limitación de esta investigación es el número relativamente pequeño de pacientes estudiado, lo que fue compensado, sin embargo, por la rigurosa selección de la muestra. Asimismo, hay una mayor representación de mujeres, por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a la población de hombres con trastorno límite de personalidad.

La estratificación étnica de los pacientes requiere una consideración adicional. Como se ha señalado, los hallazgos encontrados en población caucásica no han

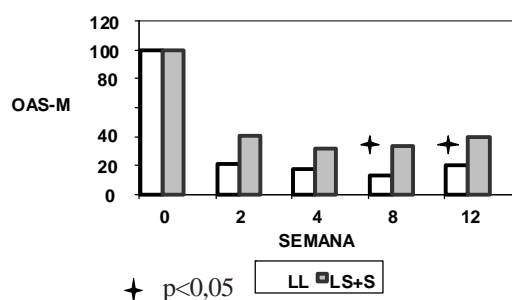


Figura N°2. Variación temporal de la OAS-M total según genotipo del SERT en pacientes límites tratados con fluoxetina (n=49)

podido ser replicados en poblaciones asiáticas(23-25). Los pacientes incluidos en este estudio tuvieron una composición étnica mayoritariamente caucásica; no obstante la población de los países latinoamericanos es mestiza, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones de diversa conformación étnica. Es necesario tener una mejor caracterización genética de las poblaciones de nuestros países, lo que representa un desafío para los investigadores de la región.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alarcón RD, Mrazek DA. Farmacogenómica psiquiátrica: Actualización y perspectivas. En: Silva H (editor). *Genética y farmacogenómica en Psiquiatría*. Santiago de Chile: Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía; 2007.
- Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007;12:707-747.
- Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2009;124:57-72
- De Leon J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacol Res* 59 (2009) 81-89.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington: American Psychiatric Association; 1994
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(S10):1-52.
- Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989; S139: 52-62.
- Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:11-25.
- Carver C, Miller J. Relations of serotonin function to personality: Current views and a key methodological issue. *Psychiatry Res* 2006;144: 1-15.
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1979;1:131-9.
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982;139:741-6.
- O'Keane V, Moloney E, O'Neill H, O'Connor A, Smith C, Dinan TG. Blunted prolactin responses to D-fenfluramine in sociopathy: evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *Br J Psychiatry* 1992;160:643-6.
- Lesch K, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;246: 1527-1531.
- Lee J, Kim H, Hyun D. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and impulsivity in Koreans. *Psychiatry Res* 2003;118: 19-24.
- Bellivier F, Szoke A, Henry C, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48: 319-322.
- Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger MMeyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry* 2000;5: 193-195.
- Courtet P, Picot MC, Bellivier F, et al. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 2004;55(1): 46-51.
- Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66: 2621-2624.
- Rausch JL. Initial conditions of psychotropic drug response: Studies of serotonin transporter long promoter region (5-HTTLPR), serotonin transporter efficiency, cytokine and kinase gene expression relevant to depression and antidepressant outcome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29: 1046-1061
- Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Dibella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3: 508-511.
- Arias B, Catalan R, Gasto C, Gutierrez B, Fananas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(6): 563-567.
- Serretti A, Artioli P. From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacol* 2004;174: 490-503.
- Lesch KGutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29: 1062-1073.
- Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Progr Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2005;29: 1074-1084.
- Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry* 2007;61(6): 734-742.
- Kim D, Lim S, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11: 215-219.

27. Yoshida K, Ito K, Sato K, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26: 383-386.
28. Serretti A, Cusin C, Rausch J, Bondy B, Smeraldi E. Pooling pharmacogenetic studies on the serotonin transporter: A mega-analysis. *Psychiatry Res* 2006;145: 61-65.
29. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry* 2007;12: 247-257.
30. Nielsen DA, Virkunen M, Lappalainen J, et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:593-602.
31. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, et al. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4:360-8.
32. Turecki G, Zhu Z, Tsenova J, et al. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry* 2001;6:98-102.
33. New A, Gelernter J, Yovell Y, et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet* 1998;81: 13-17.
34. Staner L, Uyanik G, Correa H, et al. A dimensional impulsive-aggressive phenotype is associated with the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene: a pilot study in well-characterized impulsive inpatients. *Am J Med Genet* 2002;114: 553-557.
35. Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005;45(1): 11-16.
36. Lappalainen J, Long JK, Eggert M. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:989-94.
37. Bouwknecht JA, Hijzen TH, van der Gugten, Maes RAA, Hen R, Olivier B. Absence of 5-HT1B receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT1B knockout mice. *Biol Psychiatry* 2001;49:557-68.
38. Evans J, Reeves B, Platt H, et al. Impulsiveness, serotonin genes and repetition of deliberate self-harm (DSH). *Psychol Med* 2000;30:1327-34.
39. Peters E, Slager S, McGrath P, Knowles J, Hamilton S. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Mol Psychiatry* 2004;9: 879-889.
40. Serretti A, Artioli P. From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacol* 2004;174: 490-503.
41. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W, et al. Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(6): 387-392.
42. Silva H, Iturra P, Solari A, et al. Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatr Genet* 2010 (in press).
43. Loranger AW. International Personality Disorders Examination (IPDE): DSM-IV Module. Odessa, FL., Psychological Assessment Resources, 1999.
44. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P), Version 2.0. 1995.
45. Coccaro EF, Harvey PD, Kupsaw-Lawrence E. Development of neuropharmacologically based behavioral assessment of impulsive aggressive behavior. *Clin Neurosci* 1991;3:S44-S51.
46. Gelernter J, Kranzler HC, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet* 1997;101(2): 243-246.
47. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54: 1081-1088.
48. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, et al. Serotonin transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. *Mol Psychiatry* 2005;10:716-8.