

Pregledni prispevek/Review article

MOLEKULARNA GENETIKA SAMOMORILNOSTI

MOLECULAR GENETICS OF SUICIDE

Alja Videtič, Galina Pungerčič

Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2006-06-14, sprejeto 2006-10-05; ZDRAV VESTN 2006; 75: 733-7

Ključne besede *samomor; serotonin; dopamin; polimorfizem; genetika*

Izvleček

Izhodišča *Samomor je večplasten fenomen, ki je odvisen od spleta okoljskih dejavnikov, verjetno pa delno tudi od genetskega zapisa. Genetske študije, opravljene na možganih samomorilcev, so dale zanimive nove ugotovitve o serotonininskem, dopaminskem in noradrenergičnem sistemu živčnih prenašalcev, o holesterolnem sistemu in tudi o celični morfologiji možganov.*

Zaključki *Kljub številnim rezultatom, ki v nekaterih podpopulacijah (izbrane psihiatrične bolezni, ločenost po spolu itd.) podpirajo ali zavračajo povezavo polimorfizmov in samomorilnega vedenja, pa je genetika samomorilnosti, prav tako kot večina kompleksnih vedenjskih vzorcev, verjetno posledica zapletenih mehanizmov interakcij večjega števila genov, ki zaenkrat ostajajo še nepoznani.*

Key words *suicide; serotonin; dopamine; polymorphism; genetics*

Abstract

Background *Suicide is a complex phenomenon that is triggered by environmental factors, and probably partially also by genetic code. Genetic studies performed on suicide brain contributed interesting findings on serotonergic, dopaminergic and noradrenergic neurotransmitter systems and on cholesterol system as well as on cell morphology of the brain.*

Conclusions *Despite numerous results from studies on particular subpopulations (particular psychiatric diseases, gender, etc.) supporting or rejecting association of polymorphisms and suicide, the complexity of suicidal genetics, as in most of the behavioral traits, seems to result as a consequence of more complicated undisclosed mechanisms of interactions of a larger number of genes.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Alja Videtič, univ. dipl. biokem., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, tel.: +386 1 543 76 46, faks: +386 1 543 76 41, e-mail: alja.videtic@mf.uni-lj.si

Uvod

Samomor predstavlja velik zdravstveni problem po vsem svetu, pri čemer je koeficient samomorilnosti (število samomorov/100.000 prebivalcev) najvišji na področju tako imenovane J-krivulje, ki obsega Finsko, države Ruske federacije, pribaltske države, Ukrajino, Belorusijo, Madžarsko in tudi Hrvaško ter Slovenijo. Po koeficientu samomorilnosti sodi Slovenija med prvih deset držav na svetu; v letu 2003 je bilo 25 samomorov na 100.000 prebivalcev (1-3).

Samomor je večplasten fenomen, ki je odvisen od spleta socialno-ekonomskih, psihosocialnih, kulturnih, zdravstvenih in ne nazadnje tudi genetskih dejavnikov. Družinske študije samomora ter študije dvojčkov in posvojenec so bile ključne za oceno, da lahko k samomorilnemu vedenju kar 43 % doprinesejo genetski dejavniki, ostalih 57 % pa predstavljajo dejavniki okolja. Nadalje je bilo ugotovljeno, da je misel na samomor skoraj vedno povezana s psihiatričnim obolenjem, vendar kljub temu natančne klinične definicije za samomorilno vedenje še ni. Genetske študije, opravljene na možganskih in krvnih vzorcih samomorilcev, so dale zanimive nove ugotovitve o serotoninskem (5-HT, 5-hidroksitriptofan), dopaminskem (DA) in noradrenergičnem sistemu živčnih prenašalcev ter o holesterolnem sistemu in celični morfologiji možganov (2).

Serotoninski sistem

Serotonin je pomemben hormon in živčni prenašalec, ki ima številne fiziološke vloge: sodeluje pri agregaciji trombocitov, krčenju gladkih mišic, apetitu, reproduktivski aktivnosti, mišljenju, dožemanju, razpoloženju in drugih funkcijah, ki jih opravlja centralni živčni sistem (CŽS). Oslabljen delovanje serotoninskega sistema v možganih samomorilcev se odraža kot znižana raven serotonina in 5-HIAA (5-hidroksiindolacetna kislina) v možganskem deblu ter v zmanjšanju vezavnih mest serotoninskega transporterja na presinaptičnih membranah nevronov in povečanem številu postsinaptičnih serotoninskih receptorjev 1A in/ali 2A (2). Ugotovitev Asbergove in sodelavcev, da je nizka koncentracija 5-HIAA v cerebrospinalni tekočini (CSF) povezana z incidenco nasilnih samomorilnih dejanj (4), je bila pomembna za usmeritev nadaljnjih raziskovanj molekularne genetike samomorilnega vedenja in samomorilnosti. Številne študije temeljito in sistematično preiskujejo kandidatne gene serotoninskega sistema: triptofan hidroksilaze (TPH), serotoninskega transporterja (5-HTT) in serotoninskih receptorjev (5-HTR).

Triptofan hidroksilaza 1 in 2

Triptofan hidroksilaza je ključni encim v biosintezi serotonina in katalizira pretvorbo aminokislina triptofan (Trp) v 5-hidroksitriptofan (5). Leta 2003 so odkrili, da ima TPH dve različni izoobliki, TPH1 in TPH2, ki imata v 71 % identično aminokislinsko zaporedje (6). TPH1 se nahaja tako v centralnem kot tudi v perifernem živčnem sistemu, medtem ko je TPH2 prisotna le v CŽS, največ v možganskem deblu.

Zaradi ključne vloge TPH1 v biosintezi serotonina in povezave med spremembami koncentracije serotonina v možganih pri žrtvah samomora so bile številne študije osredotočene predvsem na iskanje polimorfizmov, ki bi vplivali na delovanje encima in njegovo izražanje v nevronih. Najpogosteje so preučevali dva polimorfizma, in sicer v sedmem intronu substitucijo A→C na mestu 218 in substitucijo na mestu 779. Rezultati omenjenih študij so precej raznoliki, tako da očitne povezave med posameznim polimorfizmom in samomorom zaenkrat še ni, pokazale pa so se povezave s posameznimi psihiatričnimi obolenji (5).

Živčna TPH ali TPH2 je še precej slabo poznana in študij polimorfizmov izooblik tega encima v povezavi s samomorom je malo. Najobsežnejšo študijo na tem področju so izvedli Zill in sodelavci, ki so pregledali sklop 10 enonukleotidnih polimorfizmov (SNP) v petem in šestem intronu. Ugotovili so, da so različni haplotipi (tj. kombinacije različnih polimorfizmov) dejavniki tveganja za razvoj samomorilnega vedenja, vendar pa v tej študiji niso pregledali celotnega zaporedja gena, tako da obstaja možnost, da so najbolj občutljiva mesta za polimorfizme, povezane s samomorom, zunaj tega področja (7).

Serotoninski transporter

Serotoninski transporter se nahaja na presinaptični membrani serotoninskih nevronov in je ključen pri vzdrževanju presinaptične homeostaze: živčni impulz prekine tako, da serotonin, sproščen v sinaptično špranjo, odstrani in njegove molekule povrne v presinaptični nevron, kjer so nato na voljo za sprožitev naslednjega dražljaja. Razen tega je 5-HTT odgovoren še za povzročanje plastičnih sprememb serotoninskih funkcij tako v razvijajočih se kot odraslih možganih (8).

V preteklih letih je bilo mnogo molekularno-genetskih študij različnih vedenjskih motenj (depresije, bipolarni motnje, shizofrenije, obsesivno-kompulzivne motnje, nevrodegenerativne motnje, odvisnost in prehranjevalne motnje) opravljenih prav na 5-HTT, kot zanimiva pa sta se izkazala dva polimorfizma. Prvi je funkcijski polimorfizem na 5'-koncu regulatorne promotorske regije (5-HTTLPR oz. angl. 5-HTT gene-linked polymorphic region). Ta polimorfizem ima dva možna alela, dolgega (angl. long, L) z insercijo 44 baznih parov (bp) in kratkega (angl. short, S) z delecijo 44 bp. Za alel S so na celični liniji limfoblastov dokazali zmanjšano učinkovitost prepisovanja gena 5-HTT, kar ima za posledico zmanjšano ekspresijo 5-HTT in zato zmanjšan privzem serotonina. Številne študije povezanosti tega polimorfizma s samomorom so dale nasprotnoče si rezultate, vendar je bila vseeno izpostavljena možna povezava z nasilnim samomorom (8). Drugi, prav tako funkcijski polimorfizem, sicer redko preiskovan v povezavi s samomorom, je spremenljivo število tandemskih ponovitev (VNTR oz. angl. variable number of tandem repeats; 9, 10 ali 12 ponovitev) 17 bp v drugem intronu gena 5-HTT. Ugotovili so, da VNTR deluje kot transkripcijski regulator in da število desetih tandemskih ponovitev zniža, dvanajstih tandemskih ponovitev pa zviša raven izražanja mRNA za 5-HTT. S tem polimorfizem vpliva na obču-

tljivost na bolezen, vendar pa ga s samomorom še ni uspeli povezati. Vsekakor je verjetno, da omenjena polimorfizma družno vplivata na izražanje 5-HTT, in ne nazadnje ostaja odprta tudi možnost, da k občutljivosti na samomorilno vedenje k obema doprinese še neki drug, še nepoznan lokus (9).

Serotoninski receptorji

Ker serotonin sodeluje v številnih zelo različnih fizioloških vlogah, so te uravnavane preko velikega števila različnih 5-HT receptorjev. Do danes poznamo približno 15 podvrst 5-HT receptorjev, ki jih na osnovi strukturnih, signalnih, biokemijskih in farmakoloških lastnosti razvrščamo v štiri razrede (10).

Receptorji 5-HT_{1A} se v možganih nahajajo postsinaptično na membrani nevronov v korteksu in limbičnem področju. Na presinaptični membrani serotoninskih nevronov pa so lokalizirani v področju Raphe jeder v možganskem deblu, kjer delujejo kot avtoreceptorji, ki z negativno povratno zanko inhibirajo sproščanje serotonina in s tem proženje signala po nevronu. V genu 5-HT_{1A} je bilo identificiranih veliko polimorfizmov, vendar pa se je povezava s samomorom in tudi z depresijo pokazala le pri polimorfizmu C→G v promotorski regiji na mestu -1019. Alel G naj bi bil kar štirikrat bolj pogost v skupini samomorilcev v primerjavi z zdravimi kontrolami. Ta polimorfizem naj bi namreč preprečil vezavo transkripcijskega represorja NUDR (angl. nuclear deformed epidermal autoregulatory factor, DEAF-1) na gen z zapisom za receptor, posledično pa bi prišlo do povečanega izražanja avtoreceptorja 5-HT_{1A}, kar se kaže kot zmanjšano prevajanje signala, sproženega s serotoninom (11). Poleg te spremembe pa so pri žrtvah opazili še povečano število postsinaptičnih receptorjev 5-HT_{1A}, kar nakazuje na možnost kompenzacije zmanjšane aktivnosti serotoninskih nevronov (12).

Pri človeku poznamo dva podtipa receptorja 5-HT_{1B} (5-HT_{1B} in 5-HT_{1D}), ki delujeta kot receptorja in avtoreceptorja v nevronih v področju korteksa, hipokampusu in bazalnih ganglijev (13). Modelne študije mišk brez gena za receptor 5-HT_{1B}, ki so kazale impulzivno agresivno in spolno vedenje, ter povečan vnos alkohola in kokaina, kažejo na to, da lahko funkcijska različica človeškega gena doprinese k psihopatologiji samomora, agresivnega vedenja, obsesivno-kompulzivni motnji, alkoholizmu, depresiji ipd. (5). Precejšnje število študij psihiatričnih stanj v povezavi s tihihima polimorfizmoma C129T in G861T ter s polimorfizmom A-161T v promotorski regiji je dalo nasprotujoče si rezultate. Kljub temu pa ostaja gen 5-HT_{1B} kandidatni gen za občutljivost na samomorilno vedenje, saj ni nujno neposredno vpleten v etiološki mehanizem samomora, temveč lahko le uravnava potek bolezni, povezane s samomorom in samomorilnostjo.

Pogosto preučevan v povezavi s samomorom je tudi postsinaptični receptor 5-HT_{2A}, ki je najbolj izražen v prefrontalnem korteksu. Številne študije polimorfizmov tega receptorja niso pokazale njegove povezanosti s samomorom, vendar pa so v možganih samomorilcev ugotovili povečanje števila njegovih molekul. To omogoča zvišanje vezavnosti serotonina, kar

naj bi uravnotežilo znižano raven njegovega sproščanja. Dokaz, da verjetno obstaja genetska osnova za omenjeni pojav, je tudi večje število receptorjev 5-HT_{2A} na trombocitih samomorilcev (5, 14).

Dosedanje študije pri slovenskih samomorilcih so bile usmerjene na pregled genov serotoninske signalne poti; v genu za 5-HTT polimorfizma VNTR in LPR, v genu za 5-HT_{1A} dva zelo redka funkcionalna polimorfizma, C47T in G815A, v genu 5-HT_{1B} G861C in A-161T, v genu 5-HT_{1F} C528T in C-78T ter v genu 5-HT_{2A} C-1420T. Le zadnji polimorfizem je pokazal možno povezanost s samomorilnostjo, ki pa žal ni bila statistično značilna (15, 16). Iz te uvodne raziskave lahko sklepamo, da tudi v populaciji z visokim koeficientom samomorilnosti, kot je slovenska, zaenkrat še ni opredeljen neki sklop genov, za katerega bi lahko trdili, da vpliva na samomorilnost.

Holesterolni sistem

V sedemdesetih letih so se pojavile prve raziskave, ki so povezovale nizko raven serumskega holesterola (pod 160 mg/dl) z impulzivnostjo, agresivnostjo in tudi samomorom. Znižana raven holesterola naj bi znižala centralno serotoninsko aktivnost, kar naj bi bilo posledično povezano z nasilnim vedenjem (17). Med mnogimi geni, ki kodirajo proteine, vpletene v biosintezo in transport holesterola, jih je le nekaj potencialnih kandidatnih genov: geni za 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) reduktazo (encim, odgovoren za katalizo prve stopnje v biosintezi holesterola), 7-dehidroholesterol reduktazo (7-DHCR) (katalizira zadnjo stopnjo v biosintetski poti holesterola), lipoprotein lipazo (LPL) (hidrolizira trigliceride v proste maščobne kisline), receptor za lipoprotein nizke gostote (LDLR) (uravnava plazemsko raven holesterola) in apolipoprotein E (apoE) (odgovoren za transport lipidov v obtoku). Mutacije v genu za 7-DHCR povzročajo Smith-Lemli-Opitz sindrom, avtosomalno recesivno bolezen, ki se kaže v nenormalno nizki ravni holesterola, duševni zaostalosti in vedenjskih motnjah, kot sta agresivnost in samopoškodovanje.

Pri skupini ljudi, ki so storili samomor, so preučevali polimorfizme v petih kandidatnih genih: polimorfizem (TTA)_n (ponovitev 175-193 bp) v drugem intronu gena za HMG CoA reduktazo; polimorfizem IVS8-1G→C v devetem eksonu gena za 7-DHCR, ki povzroči premik bralnega okvirja, kar vodi do skrajšanja proteina; polimorfizma *PvuII* C→T v šestem intronu gena za LPL in *PvuII* C→T v petnajstem intronu gena za LDLR, ki sta povezana z nizko ravni holesterola; ter tri različne fenotipske izooblike gena za apoE glede na polimorfizme na mestih 3937 T/C in 4075 C/T, ki vodijo do spremembe aminokislina. V nobenem primeru niso našli značilnih razlik v alelnih in genotipskih frekvencah med samomorilci in kontrolami. Prav tako niso opazili nobene povezave med alelnimi in genotipskimi frekvencami in agresivnostjo ali impulzivnostjo (17).

Rezultati kažejo, da verjetno ti polimorfizmi nimajo pomembne vloge pri nagnjenosti k samomoru, kar pa še ne izključuje pomembnosti holesterola in ge-

nov, vpletenih v metabolizem holesterola, kot dejavnikov tveganja za samomorilno vedenje.

Dopaminski sistem

Dopaminski in noradrenergični sistem sta v povezavi s samomorilnostjo precej slabše raziskana od serotoninskega. V mnogih študijah so povezanost dopaminske funkcije s samomorilnostjo ugotavljali z merjenjem koncentracije homovanilne kisline (HVA) (metabolita dopamina) v hipokampusu in/ali frontalnem korteksu samomorilcev. Vendar so rezultati teh študij nasprotujoči. Nekatere poročajo o povišanih koncentracijah HVA v hipokampusu in frontalnem korteksu, medtem ko številne druge, v katerih so ocenili dopaminsko funkcijo z merjenjem njegovih metabolitov v CSF, predlagajo povezavo med dopaminsko hipoaktivnostjo in samomorilnostjo. Spet tretji niso našli povezave med koncentracijo HVA v CSF in samomorilnostjo (18). Študije, ki so pokazale na zmanjšano raven HVA pri samomorilcih, se ujemajo z rezultati kasnejših, ki so pokazale pomembno vlogo dopaminskih receptorjev D2 pri navznoter obrnjeni agresiji in samomorilnemu vedenju. Pomanjkanje ali odsotnost dopaminskih receptorjev D2 je povezana z visokim tveganjem za impulzivno in kompulzivno vedenje in za različne oblike zasvojenosti. Pri preučevanju polimorfizma insercije/delecije v promotorski regiji gena za ta receptor so ugotovili bolj pogost alel z delecijo citozina (kar povzroči manjšo transkripcijsko aktivnost) pri alkoholikih, ki so poskušali narediti samomor (2). Prav tako zelo veliko preučujejo povezanost tveganega načina življenja in dolžine polimorfizma (glede na število ponovitev 48 bp) v tretjem eksonu gena za dopaminski receptor D4. Vendar do sedaj niso našli nobenih povezav s samomorilnostjo (19).

Preučevali so tudi tirozin hidroksilazo (TH), ki je hitrost določujoči encim v sintezi adrenalina, noradrenalina in dopamina. Tudi tu so si rezultati o ravni TH v *locus coeruleus* samomorilcev nasprotujoči (20). Preučevali so tudi pentaalelni polimorfizem tetranukleotidnih ponovitev (TCAT)_n, pri katerem naj bi bil alel T6 povezan z nizko koncentracijo homovanilne kisline, glavnega metabolita dopamina, in alel T8 z nizko ravnijo 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola, glavnega metabolita noradrenalina. Ugotovili so pogostejši T8-alel pri ljudeh s prilagoditveno motnjo, ki so poskušali narediti samomor, in nagnjenost k manj pogostemu T6-alelu pri ljudeh, ki so poskušali s samomorom (21).

V povezavi z agresivnostjo in impulzivnostjo je bil preučevan še en kandidatni gen, in sicer gen za monoaminoksidazo A (MAO_A). MAO_A je mitohondrijski membranski encim, ki katalizira pretvorbo monoaminov (noradrenalina, dopamina, adrenalina, serotonina) do ustreznih aldehydov. Nizka aktivnost MAO_A naj bi povzročila povišano raven serotonina, noradrenalina in dopamina v možganih. Pri preučevanju polimorfizma VNTR v promotorski regiji tega gena, ki vpliva na transkripcijsko aktivnost, niso našli pomembnejših razlik v alelnih in genotipskih frekvencah med samomorilci in kontrolno populacijo (22). Za polimorfizem dolžin restriksijskih fragmentov na položaju

1460 EcoRV, ki vpliva na encimsko aktivnost, pa so ugotovili razlike v alelnih in genotipskih frekvencah pri depresivnih samomorilnih moških, ne pa tudi pri ženskah, v primerjavi s kontrolno populacijo (2).

Zanimiv je tudi gen za katehol-O-metil-transferazo (COMT), glavni razgradni encim kateholaminov. Preučevali so funkcionalni SNP, ki povzročijo zamenjavo aminokislina na položaju 158 in s tem spremembo aktivnosti. Vendar v večini študij niso uspeli dokazati povezave med nizko aktivnim alelom ter samomorilnostjo in nasilnostjo (23).

Post mortem študije na možganih so pokazale povečano gostoto α_{2A} adrenergičnih receptorjev v frontalnem korteksu samomorilcev v primerjavi s kontrolno populacijo. V povezavi s samomorilnostjo so preučevali štiri polimorfizme v genu za α_{2A} adrenergični receptor. Na treh polimorfizmih v promotorski regiji (G-1800T, C-1291G, G-261A) niso našli pomembnejših razlik med samomorilci in kontrolami, obliko alela 251K funkcionalnega polimorfizma N251K pa so našli samo pri samomorilcih, vendar je bila študija opravljena na majhni populaciji. Aktivacija te oblike α_{2A} adrenergičnega receptorja vodi do povečane inhibicije s forskolinom stimulirane adenilat-ciklazne aktivnosti in do aktivacije MAP kinaze. V možganih samomorilcev pa so opazili tudi druge spremembe v tej metabolni poti, npr. znižanje adenilat-ciklazne aktivnosti (24).

Poleg omenjenih genov v povezavi s samomorilnostjo preučujejo še številne druge gene, predvsem tiste, povezane z mehanizmi, ki sodelujejo pri odzivu na stres in strah (endokanaboidni receptorji, kortikotropin sproščujoči hormoni, GABA, neuropeptid holecistokinin).

Zaključki

Kljub številnim rezultatom, ki pri nekaterih podpopulacijah (nekateri psihiatrične bolezni, ločenost po spolu itd.) nakazujejo povezavo polimorfizmov in samomorilnega vedenja, pa je genetika samomorilnosti, tako kot večina kompleksnih vedenjskih vzorcev, posledica zapletenih interakcij večjega števila genov. Pri študiju polimorfizmov je zelo pomembna analiza haplotipov, ki daje kvalitetnejšo informacijo o sočasni vpletenosti večih polimorfizmov v različnih kandidatnih genih, od katerih jih ima večina manjši samostojni učinek, ta pa se lahko pokaže kot usoden v aditivnem smislu. S tega stališča je genetika eden od mnogih pomembnih dejavnikov, ki so vpleteni v fenomen samomora.

Literatura

1. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicidal behavior prevention: WHO perspectives on research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133: 8-12.
2. Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 336-51.
3. Marusic A, Roskar, S. Slovenija s samomorom ali brez (Slovenia with or without suicide). 1st edition. Ljubljana: DZS; 2003.
4. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193-7.

5. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 375–86.
6. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76.
7. Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Bondy B, Ackenheil M. Single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene in suicide victims. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 581–6.
8. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1023–30.
9. Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, Kubat M, Balija M, Jernej B. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 884–9.
10. Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: George JS, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD, eds. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medicinal Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 264–90.
11. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, Du L, Hrdina PD, Bown CD, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci* 2003; 23: 8788–99.
12. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688: 121–33.
13. Sun HF, Chang YT, Fann CS, Chang CJ, Chen YH, Hsu YP, et al. Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 896–901.
14. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in post-mortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1456–8.
15. Pungercic G, Videtic A, Pestotnik A, Pajnic IZ, Zupanc T, Balazic J, et al. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims. *Psychiatr Genet* 2006; 16: 187–91.
16. Videtic A, Pungercic G, Pajnic IZ, Zupanc T, Balazic J, Tomori M, et al. Association study of seven polymorphisms in four serotonin receptor genes on suicide victims. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 669–72.
17. Lalovic A, Sequeira A, De Guzman R, Chawky N, Lesage A, Seguin M, et al. Investigation of completed suicide and genes involved in cholesterol metabolism. *J Affect Disord* 2004; 79: 25–32.
18. Pitchot W, Hansenne M, Ansseau M. Role of dopamine in non-depressed patients with a history of suicide attempts. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 424–7.
19. Zalsman G, Frisch A, Lewis R, Michaelovsky E, Hermesh H, Sher L, et al. DRD4 receptor gene exon III polymorphism in inpatient suicidal adolescents. *J Neural Transm* 2004; 111: 1593–603.
20. Baumann B, Danos P, Diekmann S, Krell D, Bielau H, Geretsegger C, et al. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the locus coeruleus is reduced in depressed non-suicidal patients but normal in depressed suicide patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 212–9.
21. Persson ML, Wasserman D, Geijer T, Jonsson EG, Terenius L. Tyrosine hydroxylase allelic distribution in suicide attempters. *Psychiatry Res* 1997; 72: 73–80.
22. Ono H, Shirakawa O, Nishiguchi N, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, et al. No evidence of an association between a functional monoamine oxidase a gene polymorphism and completed suicides. *Am J Med Genet* 2002; 114: 340–2.
23. Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kacila S. Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide. *Psychiatry Res* 2000; 93: 73–8.
24. Sequeira A, Mamdani F, Lalovic A, Anguelova M, Lesage A, Seguin M, et al. Alpha 2A adrenergic receptor gene and suicide. *Psychiatry Res* 2004; 125: 87–93.