

# A szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusa és az öngyilkosság összefüggése: eset-kontroll elrendezésű pilot vizsgálat

BOKOR JÁNOS<sup>1</sup>, GONDA XÉNIA<sup>2</sup>, DÖME PÉTER<sup>2</sup>, FALUDI GÁBOR<sup>2</sup>, DINYA ELEK<sup>3</sup>, LÁSZIK ANDRÁS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Igazságügyi és Biztosítás-orvostani Intézet, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közzolgálati Kar, Digitális Egészségtudományi Intézet, Budapest

**Cél:** Az öngyilkosság hátterében a lelki és társas hatások mellett a biológiai, biokémiai és genetikai tényezők is alapvető szerepet játszanak. A cél olyan komplex modell kialakítása lenne, melyben mindezen tényezők egyaránt szerepelnek, hogy ezek segítségével a veszélyeztetett személyek esetében az öngyilkosság előre jelezhető és megakadályozható legyen. Több kutatást alapul véve feltételezhető, hogy a violens, befejezett öngyilkosságok esetében gyakoribb az 5-HTTLPR s allél elfordulása. Jelen kutatás célja ezen összefüggés vizsgálata befejezett öngyilkosok mintájában. **Módszer:** Boncolás során 200 öngyilkosság miatt elhunyt, illetve 200 egyéb ok miatt elhalálozott személytől DNS vizsgálat céljára mintát vettünk, melyből meghatároztuk az 5-HTTLPR genotípust. Mintáinkban a kétféle genotípus eloszlásának különbségeit, illetve a genotípus és a halálok közti összefüggéseket khi négyzet próbával és logisztikus regresszióval elemeztük domináns, recesszív és additív modellben. **Eredmények:** A mintában a violens és non-violens öngyilkosságok aránya 81%, illetve 19% volt. A genotípusok eloszlásában nem találtunk szignifikáns eltérést a kontroll és az öngyilkosok csoportja között. Emellett az öngyilkos csoporton belül a violens és nem violens öngyilkosságok között sem volt szignifikáns eltérés a genotípusok eloszlásában. Szignifikáns összefüggést találtunk azonban az s1 genotípus és a fiatalkori öngyilkosság között. **Következtetések:** Nem sikerült alátámasztani a feltételezett szignifikáns összefüggést az 5-HTTLPR genotípus és a befejezett öngyilkosságok között, és az öngyilkosok csoportján belül sem volt megfigyelhető összefüggés a violens és a nem violens öngyilkosságok és a genotípus között. Kutatásunk feltárta azonban, hogy szignifikáns kapcsolat mutatkozik a fiatal, öngyilkosságban elhunyt személyek és az s1 genotípus előfordulása között.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2017; 19(1): 5–10)

**Kulcsszavak:** szerotonin transzporter gén, 5-HTTLPR, violens öngyilkosság, nem violens öngyilkosság, befejezett öngyilkosság

## BEVEZETÉS

Az öngyilkosság a világon az összhalálozás mintegy 1.5%-áért felelős (WHO). Az öngyilkosság valamilyen kultúrában jelenlévő, multifaktoriális etiológiai háttérrel kialakuló jelenség, melynek háttértényezőit, a kialakulásban szerepet játszó biológiai, pszichológiai és szociális faktorokat ma sem értjük teljesen, így kihívást jelent nem csak az orvostudomány, de az egész társadalom számára (Rihmer, 2009; Mann, 2003). Az újabb tudományos eredmények következtében egyre

nő az érdeklődés az öngyilkosságban szerepet játszó genetikai tényezők iránt, mivel ezek olyan temperamentum- és személyiségvonások, illetve pszichopatológiai jellegzetességek kialakulását eredményezhetik, melyek az öngyilkos viselkedés hosszú távú előrejelzői (Gonda et al., 2011). Az öngyilkosságok legjelentősebb részét pszichiátriai, azon belül is elsősorban affektív zavarban szenvedő betegek követik el (Rihmer, 2007; Tondo et al., 2007). Jól ismert a szerotonerg rendszer, és azon belül is a szerotonin transzporter gén hosszúság-polimorfizmus (5-HTTLPR) szere-

pe számos, az öngyilkossággal összefüggő, illetve az öngyilkosság endofenotípusának tekinthető olyan jelenség esetében, mint például az affektív zavarok (Bellivier et al., 2002), az agresszivitás (Turecki, 2005; Roy és Linnoila, 1988; Mann, 1998; Linnoila és Virkkunen, 1992), egyes affektív temperamentumok (Gonda et al., 2006), illetve a neuroticizmus (Gonda et al., 2009). Emellett egyes vizsgálatokban leírták (Zalsman et al., 2005; Wasserman et al., 2007; Segal et al., 2006; Roy et al., 2007; Helbecque et al., 2006; Gibb et al., 2006; Courtet et al., 2001), míg másokban cáfolták (Zalsman et al., 2001; Rujescu et al., 2001; Courtet et al., 2003) az *5-HTTLPR* polimorfizmus és az öngyilkosság összefüggését (Lin and Tsai, 2004; Li and He, 2007).

Az ellentmondásos eredmények hátterében valószínűleg az áll, hogy az öngyilkosság igen nehezen vizsgálható, egyrészt mert manifesztációjában, és így alighanem etiológiájában is heterogén, így egy vizsgálati mintán belül figyelmet kell fordítani az öngyilkosság különféle típusainak elkülönítésére (violens, nem violens, befejezett, kísérlet). Azonban mivel az öngyilkosság vizsgálata nehéz, a korábbi vizsgálatok során a minta-elemszám növelése érdekében ezt sokszor figyelmen kívül hagyták. Emellett sok esetben nehéz megállapítani, hogy a halál oka valóban öngyilkosság volt-e. Ezek, és számos egyéb ok következtében nem tisztázott az *5-HTTLPR* és az öngyilkosság kapcsolata.

Az elmúlt évek során számos kutatást végeztünk a szerotonin transzporter gén és a személyiség, a hangulatzavarok, illetve az öngyilkossággal összefüggésben álló egyéb tényezők közti kapcsolat feltárására az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet neuropszichofarmakológiai munkacsoportjával, valamint később a Semmelweis Egyetem Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályával együttműködésben, és számos tanulmányt publikáltunk eredményeinkből. Nem elemeztük azonban az öngyilkossággal összefüggésben az *5-HTTLPR* genotípust, kizárólag a lehetséges endofenotípusok összefüggéseit vizsgáltuk. Feltételezzük, hogy ezeknek megfelelően a violens, befejezett szuicidiumok esetében gyakoribb az *5-HTTLPR* s allél előfordulása az átlagpopulációhoz, illetve a nem violens öngyilkosságokhoz viszonyítva, továbbá, ismerve a szerotonerg funkciók nemek közti eltéréseit, feltételezhető, hogy az asszociációban a biológiai nem is szerepet játszik.

Kutatásunkban az *5-HTTLPR* genotípus eloszlását hasonlítottuk össze violens és nem violens befejezett öngyilkosságot elkövetők és természetes vagy baleseti okból elhalálozott személyek között.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatban résztvevő személyeket az intézetünkben boncolásra kerülő elhunytak közül vontuk be, 200 öngyilkosság következtében elhunyt személyt, valamint 200 nem öngyilkosság miatt elhunyt kontrollszemélyt (természetes és baleseti halálesetek). A mintagyűjtés 2014 januárjától 2016 júniusáig terjedt. A vizsgálatba bevont valamennyi boncolásra kerülő személy esetében a halál oka egyértelműen meghatározható volt, a kontrollcsoportnál nagy biztonsággal kizárható volt az öngyilkosság, a vizsgált csoportnál pedig, a bonclelet mellett, sokszor egyéb jelek is (búcsúlevél, korábbi öngyilkossági kísérletek, helyszín elrendezése stb.) öngyilkossági szándékra utaltak. A boncolás során a vizsgálati személyektől, illetve a kontrollszemélyektől DNS vizsgálat céljára nyálmintát, szükség esetén vérmintát vettünk. Feljegyeztük az öngyilkosság körülményeit, típusát. A mintavételt követően minden résztvevő egy kódszámot kapott, a vizsgálat teljesen anonim módon zajlott, a kódszám mellé az elhunyt nemét, életkorát és a halálozás típusát rögzítettük. A vizsgálatot az ETT Tudományos és Kutatásetikai bizottsága hagyta jóvá.

Ezt követően az *5-HTTLPR* genotípus meghatározását polimeráz láncreakción (PCR) alapuló, már beállított módszerrel végeztük el. A szerotonin transzporter gén promoter régiójában elhelyezkedő 44 bázispár méretű inzerció/delécio típusú polimorfizmust vizsgáltuk és hasonlítottuk össze a vizsgálati csoportok között. A személyek kódszámával ellátott mintákból DNS-t izoláltunk Chelex-eljárással (Bio-Rad, USA). A mintákból izolált DNS koncentrációját megmértük spektrofotométerrel, majd összeállítottuk a PCR reakciót. A DNS templát bemérése során 20 ng DNS-t használtunk. A mintánként 25 µl végtérfogatú reakcióelegy a DNS templát mellett a következőket tartalmazta: 0.1 µM forward primer, 0.1 µM reverse primer, 0.1 mM dNTP, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 µg szarvasmarha szérum albumin (BSA), 1 x pufffer (16 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 67 mM Tris-HCl (pH=8.8, 25 °C), 0.01% Tween-20) és 0.15 egység Silverstar DNS polimeráz enzim (Eurogentec, Belgium).

A PCR reakciót az alábbi hőmérsékleti profilú program szerint végeztük: a kezdeti denaturációs lépés 94 °C 5 perc, majd az amplifikáció 35 cikluson keresztül 95 °C 30 másodperc, 61 °C 30 másodperc, 72 °C 1 perc volt, ezt követte a végső extenziós lépés, ami 72 °C 10 perc volt.

A PCR során keletkezett termékeket poliakrilamid gélelektroforézissel méret szerint elválasztottuk, így kétféle allél (s=short, rövid, 484 bp méretű és l=long,

hosszú, 528 bp méretű allél) volt elkülöníthető. A 8%-os nem denaturáló poliakrilamid gélbe töltött mintákat 16 °C-on 1000 V, 10 mA, 5 W körülmények között futtattuk horizontális poliakrilamid gélen, majd ezüstfestéssel detektáltuk a keletkezett fragmentumokat, és meghatároztuk az egyes mintákban a szerotonintranszporter 5-HTTLPR genotípusát (ss, sl vagy ll).

## STATISZTIKAI ELEMZÉS

A genotípus meghatározást követően khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze a genotípusfrekvenciák eloszlását a teljes mintákban (öngyilkos vs. nem öngyilkos, illetve violens öngyilkosok vs. kontroll és nem violens öngyilkosok vs. kontroll csoportok) és nemenkénti bontásban is. A violens és nem violens öngyilkosságok osztályozása a szakirodalomban bevett módon történt, így a különféle mérgezések kerültek a nem violens, míg minden más elkövetési módszer a violens csoportba (Döme et al., 2010). A számítások nagy részében nem csak a 3 allélváltozat (ll; sl; ss) gyakoriságát hasonlítottuk össze, hanem a recesszív (ss vs. ll+sl) és a domináns (ll vs. sl+ss) modelleket is alkalmaztuk (Owens et al., 2012). Vizsgálatunk során az öngyilkosság körülményeivel, indítékaival, motivációjával nem foglalkoztunk, arra vonatkozóan adatokat nem gyűjtöttünk. A vizsgálat során minden bevont személyt egy kóddal azonosítottunk. A DNS mintákat anonimizáltan, intézetünk biobankjában tároltuk. Az adatokat leíró statisztikai módszerrel, kontingencia táblákkal, ANOVA módszerrel és logisztikus regresszióval elemeztük. Szignifikáns eltérésnek a  $p < 0.05$  értéket tekintettük. A statisztikai analízishez az SPSS 23.0 verziójú programcsomagot használtuk fel.

## EREDMÉNYEK

A különféle öngyilkossági halálokok gyakoriságát, a mintákat az 1. táblázatban mutatjuk be. Mintánkban a genotípusok eloszlása szignifikáns eltérést mutatott a Hardy-Weinberg egyensúlytól (khi négyzet=17.08,  $p < 0.001$ ).

Életkori megoszlás tekintetében szignifikáns volt az eltérés az öngyilkos és a kontrollcsoport között ( $p < 0.001$ ), az öngyilkos csoportban 58 (SD: 17.87), míg a kontrollcsoportban 69 év (SD: 16.54) volt az átlagéletkor. Jelentősen több férfi volt mindkét csoportban (öngyilkos 148 férfi (74%), 52 nő, kontroll csoportban 138 férfi (69%), 62 nő), ennek megfelelően a nemek arányában nem volt szignifikáns eltérés (khi-négyzet=1.227;  $df=1$ ;  $p=0.268$ ). Az öngyilkosok

**1. táblázat** Halálok gyakorisága az öngyilkosok csoportjában

Halálok	N
Önakasztás	99
Magasból ugrás	34
Szűrő- és vágóeszköz használata	7
Mozgó objektum (vonat) elé ugrás	10
Áramütés	3
Lőfegyver	5
Fulladás	2
Robbanás	1
Mérgezés	38
Többféle módszer egyidejű használata	1

csoportján belül a violens és a nem violens öngyilkosságok aránya a következő volt: 162/38 (81% vs. 19%). A férfiak és nők aránya a violens és a nem violens csoportokban 124/38, illetve 24/14 volt (khi-négyzet=2.866;  $p=0.09$ ;  $df=1$ ).

Nem találtunk szignifikáns eltérést a kontroll és öngyilkos csoportok között a genotípusok eloszlásában (öngyilkosok: ll n=70, ss n=51, sl n=79; a kontrollcsoport: ll n=64, ss n=57, sl n=79 (khi-négyzet=0.602,  $df=2$ ,  $p=0.740$ )). Ugyanígy nem volt szignifikáns különbség a kontroll és öngyilkos csoportok között, ha a domináns (ll vs. ll+ss összehasonlítás; khi-négyzet=0.404;  $p=0.525$ ;  $df=1$ ) vagy a recesszív (ss vs. ll+ll; khi-négyzet=0.457;  $p=0.499$ ;  $df=1$ ) modellel számoltunk. Sem a férfiak (khi-négyzet=1.278,  $df=2$ ,  $p=0.528$ ) sem a nők esetén (khi-négyzet=2.183,  $df=2$ ,  $p=0.336$ ) nem találtunk szignifikáns eltérést a genotípus eloszlásban az öngyilkosok és kontrollcsoportja között. Ugyanez elmondható a domináns (férfiakban: khi-négyzet=1.205,  $p=0.272$ ,  $df=1$ ; nőkben khi-négyzet=0.241,  $p=0.624$ ,  $df=1$ ), illetve a recesszív modellt (férfiakban: khi-négyzet=0.061;  $p=0.804$ ;  $df=1$ ; nőkben khi-négyzet=1.193,  $p=0.275$ ,  $df=1$ ) alkalmazva is.

A violens öngyilkosok csoportját a kontrollcsoporttal összehasonlítva szintén nem volt szignifikáns eltérés a genotípus gyakoriságában (khi-négyzet=1.333;  $p=0.514$ ;  $df=2$ ) és ez igaz maradt a domináns (khi-négyzet=1.008;  $p=0.315$ ;  $df=1$ ), illetve a recesszív modellt használva is (khi-négyzet=0.900;  $p=0.343$ ;  $df=1$ ). A nonviolens öngyilkos vs. kontrollcsoport összehasonlítás szintén nem mutatott eltérést a genotípus gyakoriságában (khi-négyzet=0.491;  $p=0.782$ ;  $df=2$ ), akkor sem, ha az összehasonlítás a domináns (khi-négyzet=0.482;  $p=0.488$ ;  $df=1$ ) vagy a recesszív modellt (khi-négyzet=0.147;  $p=0.701$ ;  $df=1$ ) szerint történt. A violens módon öngyilkosságot elkövető férfiak vs.

kontroll férfiak sem tértek el egymástól a genotípus eloszlásukat tekintve (khi-négyzet=1.287;  $p=0.525$ ;  $df=2$ ), akkor sem, ha a domináns (khi-négyzet=1.283;  $p=0.257$ ;  $df=1$ ) vagy a recesszív modell (khi-négyzet=0.309;  $p=0.578$ ;  $df=1$ ) szerint számoltunk. A non violens szuicidium kapcsán elhunyt férfiak vs. kontroll férfiak között sem találtunk eltérést a genotípusban (khi-négyzet=1.175;  $p=0.556$ ;  $df=2$ ), akkor sem ha a domináns (khi-négyzet=0.127;  $p=0.721$ ;  $df=1$ ), illetve a recesszív modellt használtuk (khi-négyzet=0.581;  $p=0.446$ ;  $df=1$ ). A genotípus eloszlás nem különbözött a violens módszerrel öngyilkosságot elkövető nők vs. kontroll csoportba tartozó nők között (khi-négyzet=1.453;  $p=0.484$ ;  $df=2$ ) (ezen nem változtatott a domináns (khi-négyzet=0.056;  $p=0.812$ ;  $df=1$ ), illetve a recesszív modell használata sem (khi-négyzet=1.378;  $p=0.241$ ;  $df=1$ ). Insignifikáns eredmények születtek a non-violens nők vs. kontrollcsoportba tartozó nők összehasonlításában is (genotípus: khi-négyzet=3.899;  $p=0.142$ ;  $df=2$ ; domináns modell: khi-négyzet=2.692;  $p=0.101$ ;  $df=1$ ; recesszív modell: khi-négyzet=0.117;  $p=0.733$ ;  $df=1$ ).

Az öngyilkos csoporton belül, a violens és a nem violens öngyilkosságot elkövetők esetében sem volt szignifikáns eltérés a genotípusok eloszlásában (khi-négyzet=1.771,  $df=2$ ,  $p=0.412$ ) (a domináns modellt használva: khi-négyzet=1.555,  $df=1$ ,  $p=0.212$ ; a recesszív modellt használva: khi-négyzet: 0.913;  $df=1$ ;  $p=0.339$ ). Nemek szerinti bontásban sem voltak szignifikánsak a violens vs. non violens összehasonlítások: férfiak genotípus: khi-négyzet: 1.242;  $p=0.537$ ;  $df=2$ ; férfiak domináns modell: khi-négyzet: 0.076;  $p=0.782$ ;  $df=1$ ; férfiak recesszív modell: khi-négyzet: 1.173;  $p=0.279$ ;  $df=1$ ; nők genotípus: khi-négyzet: 2.955;  $p=0.228$ ;  $df=2$ ; nők domináns modell: khi-négyzet: 2.950;  $p=0.086$ ;  $df=1$ ; nők recesszív modell: khi-négyzet: 0.227;  $p=0.634$ ;  $df=1$ ).

Kíváncsiak voltunk arra, hogy a vizsgált gén változati összefüggést mutattak-e az áldozatok korával. A teljes szuicid csoportban a koreloszlás genotípusonként a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss=60.5$  (18.1);  $sl=56.1$  (17.2);  $ll=59.1$  (18.5). A Shapiro-Wilk teszt alapján mindhárom genotípusban ( $ll$ ;  $sl$ ;  $ss$ ) a koreloszlás normális volt, illetve a Levene-teszt alapján az ANOVA másik feltétele, a szóráshomogenitás is teljesült. Az ANOVA eredménye szerint a csoportok között nem volt szignifikáns koreltérés ( $F=1.056$ ;  $p=0.35$ ;  $df=2$ ). A domináns modell szerinti csoportosításban a koreloszlás a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss+sl=57.8$  (17.6);  $ll=59.1$  (18.5). Az ANOVA feltételei teljesültek, az elvégzett számítás itt sem mu-

tatott szignifikáns koreltérést a csoportok között ( $F=0.235$ ;  $p=0.629$ ;  $df=1$ ). A recesszív modell szerinti csoportosításban a koreloszlás a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ll+sl=57.5$  (17.8);  $ss=60.5$  (18.1). Az ANOVA eredménye nem mutatott szignifikáns koreltérést a csoportok között ( $F=1.058$ ;  $p=0.305$ ;  $df=1$ ) (ugyanakkor megjegyeznénk, hogy a kritériumok közül nem teljesült az  $sl+ll$  csoportban a kor normál eloszlása). A férfi öngyilkosok csoportjában a koreloszlás genotípusonként a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss=58.6$  (18.2);  $sl=54.0$  (15.5);  $ll=58.3$  (18.6). Az ANOVA feltételei teljesültek, de a számítás nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok átlagéletkorában ( $F=1.089$ ;  $p=0.339$ ;  $df=2$ ). A domináns modell szerinti csoportosításban a férfi öngyilkosok koreloszlása a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss+sl=56.0$  (16.8);  $ll=58.3$  (18.6). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns koreltérés a két csoport között ( $F=0.584$ ;  $p=0.446$ ;  $df=1$ ). A recesszív modell szerinti csoportosításban a férfi áldozatok koreloszlása a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ll+sl=56.2$  (17.2);  $ss=58.6$  (18.2). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns koreltérés a két csoport között ( $F=0.565$ ;  $p=0.453$ ;  $df=1$ ). Az öngyilkos nők csoportjában a koreloszlás genotípusonként a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss=69.4$  (15.3);  $sl=60.3$  (19.8);  $ll=61.5$  (18.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, de a számítás nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok átlagéletkorában ( $F=0.826$ ;  $p=0.444$ ;  $df=2$ ). A domináns modell szerinti csoportosításban az öngyilkos nők koreloszlása a következőképpen nézett ki (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ss+sl=62.7$  (18.9);  $ll=61.5$  (18.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns koreltérés a két csoport között ( $F=0.041$ ;  $p=0.839$ ;  $df=1$ ). A recesszív modell szerinti csoportosításban a női áldozatok koreloszlása a következő volt (átlag (és szórás) évben kifejezve):  $ll+sl=60.8$  (19.0);  $ss=69.4$  (15.3). Az ANOVA feltételei teljesültek, nincs szignifikáns koreltérés a két csoport között ( $F=1.64$ ;  $p=0.206$ ;  $df=1$ ).

Végül logisztikus regresszió alkalmazásával is vizsgáltuk a nem, az életkor és a genotípus hatását az öngyilkossági kockázatra. Az additív modell nem volt szignifikáns ( $B=0.110$ ,  $Wald=0.785$ ,  $df=1$ ,  $p=0.375$ ). A modellben csak a kor hatása volt szignifikáns ( $OR=1.037$ ;  $p<0.001$ ;  $df=1$ ;  $B=0.036$ ), vagyis esetünkben, ahogy nő az adott egyén kora, úgy válik egyre esélyesebbé, hogy a kontrollcsoportba tartozik (mind ez nem meglepő, hiszen mint feljebb már említettük a kontrollcsoportba tartozók szignifikánsan idősebb-

bek voltak). A logisztikus regresszió eredménye a domináns ( $B=-0.217$ ,  $Wald=0.946$ ,  $df=1$ ,  $p=0.331$ ) és recesszív modellek ( $B=-0.088$ ,  $Wald=0.138$ ,  $p=0.710$ ) esetében sem volt szignifikáns.

## DISZKUSSZIÓ

Jelen kutatás nem tudott szignifikáns összefüggést kimutatni az 5-HTTLPR s alléljának előfordulása és a befejezett öngyilkosságok között. Az öngyilkosok csoportján belül nem volt összefüggés tapasztalható a genotípus és az öngyilkosság típusa (violens vs. nem violens) között sem. Kutatásunk feltárta azonban, hogy szignifikáns kapcsolat mutatkozik a fiatal, öngyilkosságban elhunyt személyek és az sl genotípus előfordulása között a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Negatív eredményeink hátterében kutatásunk számos limitációja is állhat. Egyrészt az öngyilkosság poligénes jelenség, az egyes genetikai variánsok hatása kicsi, így a jelenlegi minta mérete nem megfelelő konklúziók levonására. A kontrollcsoportban balesetben elhunyt személyek is szerepeltek, mely esetben az öngyilkossági szándék teljes bizonyossággal nem zárható ki. Ezen kívül mintánkban a genotípusok eloszlása szignifikáns eltérést mutatott a Hardy-Weinberg egyensúlytól. Kutatásunk adatbázis és pszichológiai autopszia hiányában nem terjedhetett ki az öngyilkosságban elhunytak pszichiátriai betegségeire (affektív illetve pszichotikus kórképek, valamint személyiségzavarok), emellett nem állt módunkban adatokat gyűjteni a korai gyermekkori és közelmúltbeli életeseményekkel és stresszorokkal kapcsolatban sem, melyek egyrészt szerepet játszanak az öngyilkosság hátterében, másrészt korábbi vizsgálatokban összefüggést mutattak az 5-HTTLPR polimorfizmussal.

A témában való további vizsgálatok folytatását az indokolja, hogy a violens és a nem violens öngyilkossági csoport között az életkorban az sl genotípus viszonylatában szignifikáns eltérést mutattunk ki. Jelenlegi eredményeink pilot vizsgálat adatait mutatják be, a közeljövőben a szuicid biobank elemszámának növelése mellett további, az öngyilkossággal vagy az öngyilkossággal összefüggésbe hozható endofenotípusokkal kapcsolatban felmerült génvariánsok vizsgálatát is tervezzük.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Dr. Bokor János

SE Igazságügyi és Biztosítás-órvostani Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93.

E-mail: bokordr@gmail.com

## IRODALOM

- Bellivier, F., Roy, A., Leboyer, M. (2002) Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder-related phenotypes. *Current Opinion in Psychiatry*, 15:49-58.
- Courtet, P., Baud, P., Abbar, M., Boulenger, J. P., Castelnaud, O., Mouthon, O., Malafosse, A., Buresi, C. (2001) Association between violent suicidal behavior and the law activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*, 6:338-41.
- Courtet, P., Buresi, C., Abbar, M., Baud, P., Boulenger, J. P., Castelnaud, O., Mouthon, D., Malafosse, A. (2003) No association between non-violent suicidal behavior and the serotonin transporter promoter polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116B:72-6.
- Dome, P., Kapitany, B., Ignits, G., Rihmer, Z. (2010) Season of birth is significantly associated with the risk of completed suicide. *Biol Psychiatry*, 68:148-55.
- Gibb, B. E., McGeary, J. E., Beevers, C. G., Miller, I. W. (2006) Serotonin transporter (5-HTTLFR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav*, 36:687-93.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Csukly, G., Dome, P., Sarchiapone, M., Laszik, A., Bedi, K., Juhasz, G., Siamouli, M., Rudisch, T., Molnar, E., Pap, O., Bagdy, G., Rihmer, Z. (2012) Star-crossed? The association of the 5-HTTLPR s allele with season of birth in a healthy female population, and possible consequences for temperament, depression and suicide. *J Affect Disord*, 143 (1-3):75-83.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Csukly, G., Bagdy, G., Pap, O., Molnar, E., Laszik, A., Lazary, J., Sarosi, A., Faludi, G., Sasvari-Szekely, M., Szekely, A., Rihmer, Z. (2011) Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *J Affect Disord*. 132(3):432-7.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Harro, J., Pompili, M., Akiskal, H. S., Bagdy, G., Rihmer, Z. (2011) The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J Psychopharmacol*, 25 :857 -66.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Rihmer, Z., Laszik, A., Akiskal, H. S., Bagdy, G. (2010) How possible is the development of an operational psychometric method to assess the presence of the 5-HTTLPR s allele? Equivocal preliminary findings. *Ann Gen Psychiatry*, 7;9:21.
- Gonda, X., Fountoulakis, K. N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal, H. S., Bagdy, G. (2009) Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:106-13.
- Gonda, X., Rihmer, Z., Zsombok, T., Bagdy, G., Akiskal, K. K., Akiskal, H. S. (2006) The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord*, 91:125-31.
- Helbecque, N., Sparks, D. L., Hunsaker, J. C., 3rd, Amouyel, P. (2006) The serotonin transporter promoter polymorphism and suicide. *Neurosci Lett*, 400:13-5.
- Li, O., He, L. (2007) Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry*, 12:47-54.
- Lin, P. Y., Tsai, G. (2004) Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 55:1023-30.
- Linnoila, M., Virkkunen, M. (1992) Biologic correlates of suicide risk and aggressive behavioural traits. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12:19s-20s.
- Lisheng, D., Gabor, F., Miklos, P., David, B., Paver, H. (2001) Serotonergic Genes and Suicidality. *Crisis*, vol 22(2)

17. Mann, J. J. (1998) The neurobiology of suicide. *Nat Med*, 4:25-30.
18. Mann, J. J. (2003) Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 4:819-28.
19. Owens, M., Goodyer, I. M., Wilkinson, P., Bhardwaj, A., Abbott, R., Croudace, T., Dunn, V., Jones, P. B., Walsh, N. D., Ban, M., Sahakian, B. J. 5-HTTLPR and early childhood adversities moderate cognitive and emotional processing in adolescence. *PLoS One*.2012;7:e48482.
20. Rihmer, Z. (2007) Suicide risk in mood disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 20:17-22.
21. Rihmer, Z. Suicide and bipolar disorder. In: Za rate, C. A., Manji, H. K. Eds.), *Bipolar depression: molecular neurobiology, clinical diagnosis and pharmacotherapy*. Birkhauser Verlag, Switzerland; 2009, pp.47-56.
22. Roy, A., Hu, X. Z., Janal, M. N., Goldman, O. (2007) Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology*, 32:2046-52.
23. Roy, A., Linnoila, M. (1988) Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiatr Scand*, 78:529-35.
24. Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., Moeller, H. J. (2001) A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatr Genet*, 11:169-72.
25. Segal, J., Pujol, C., Birck, A., Gus Manfro, G., Leistner-Segal, S. (2006) Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. *Psychiatry Res*, 143:289-91.
26. Tondo, L., Lepri, B., Baldessarini, R. J. (2007) Suicidal risk among 2826 Sardinian major affective disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116:419-428.
27. Turecki, G. (2005) Dissecting the suicide phenotype: the role of impulsive-aggressive behaviours. *J Psychiatry Neurosci*, 30:398-408.
28. Wasserman, D., Geijer, T., Sokolowski, M., Frisch, A., Michaelovsky, E., Weizman, A., Rozanov, V., Wasserman, J. (2007) Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17:230-3.
29. Zalsman, G., Anderson, G. M., Peskin, M., Frisch, A., King, R. A., Vekslerchik, M., Sommerfeld, E., Michaelovsky, E., Sher, L., Weizman, A., Apter, A. (2005) Relationships between serotonin transporter promoter polymorphism, platelet serotonin transporter binding and clinical phenotype in suicidal and non-suicidal adolescent inpatients. *J Neural Transm*, 112: 309-15.
30. Zalsman, G., Frisch, A., Bromberg, M., Gelernter, J., Michaelovsky, E., Campino, A., Erlich, Z., Tyano, S., Apter, A., Weizman, A. (2001) Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits. *Am J Med Genet*, 105:239-45.
31. WHO: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/)

## Association between the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and suicide: a case-control pilot study

**Objectives:** Besides psychological and social effects, biological, biochemical and genetic factors also play a role in the background of suicide. The aim is developing a complex model incorporating all the above factors so that suicide could be predicted and prevented in those at risk. Based on several studies 5-HTTLPR s allele frequency is increased in case of violent completed suicides. The aim of the present study was to validate this association in a sample of completed suicides. **Methods:** During autopsy sample DNA samples were obtained for 5-HTTLPR genotyping from 200 subjects deceased due to suicide and 200 controls deceased due to other causes. Chi square tests and logistic regressions were performed according to additive, dominant and recessive models to analyse the possible association between 5-HTTLPR genotype distribution and suicide. **Results:** Ratio of violent and non-violent suicides was 81% and 19% respectively. No significant difference was found in the distribution of 5-HTTLPR genotypes between the suicide and controls samples. No difference was found between violent and nonviolent suicides with respect to genotype distribution. A significant association was found between sl genotype and suicide at a younger age. **Conclusions:** Our pilot study did not support the supposed association between 5-HTTLPR and completed suicides or with violent completed suicides. However we found a significant association between sl genotype and suicide in young suicidals.

**Keywords:** serotonin transporter gene, 5-HTTLPR, violent suicide, nonviolent suicide, completed suicide