



## RESEARCH ARTICLE

## Identificación de variantes genómicas en elementos reguladores asociados al riesgo de suicidio .

Nathalia Cardenas\*, Lorena Salazar\*

\*Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad de los Andes; Bogota, Colombia.

Recibido: 23 de marzo de 2023 / Aceptado: 1ro de abril de 2023 / Publicado: 15 de junio de 2023

© Autor(es) 2023. Artículo publicado con Acceso Abierto.



### Resumen

El intento de suicidio es consecuencia de una compleja interacción entre relaciones sociales traumatizantes, factores ambientales y genéticos que pueden inducir trastornos del estado de ánimo. El marco genético de la esquizofrenia, la depresión, la bipolaridad y los trastornos de ansiedad son muy similares, con genes importantes implicados en la neurotransmisión, el ritmo circadiano, las vías de la serotonina y más. Realizamos un análisis de exploración no codificante utilizando conjuntos de datos GWAS de cuatro artículos anteriores sobre intentos de suicidio. Las variantes genéticas con valor  $p$  significativo ( $p \leq 0,05$ ) se procesaron en un novedoso software de inferencia (<http://inferno.lisanwanglab.org/index.php>). Mapeamos hasta 40 elementos reguladores cercanos a esas variantes genéticas, que podrían estar interfiriendo en la expresión de genes relacionados con la excitabilidad de las neuronas, el periodo y el desarrollo neuronal, esenciales para una buena salud mental. Esta investigación permite identificar nuevos loci de interés relacionados con la suicidalidad y enfatiza la importancia de incluir el enriquecimiento del contexto biológico al análisis post GWAS.

### INTRODUCCIÓN

El suicidio es la intención de quitarse la vida. Cada año, este problema de salud pública es responsable de aproximadamente 703.000 muertes (OMS, 2021), en su mayoría atribuidas a los hombres que tienen una mayor tasa de suicidios consumados, mientras que las mujeres tienen una mayor tasa de intentos de suicidio [1]. Desafortunadamente, la suicidalidad (o tendencia suicida) ha aumentado en los jóvenes y fue la tercera causa de muerte en todo el mundo en 2014 [2].

Los rasgos temperamentales de agresividad impulsiva, neuroticismo, abuso en la infancia e introversión también se han im-

plicado en el riesgo suicida. Sin embargo, es poco probable que estos factores, por sí mismos, puedan explicar el suicidio [1]. Los componentes de los pensamientos y comportamientos suicidas, como sentir que no vale la pena vivir o contemplar la posibilidad de autolesionarse, son relativamente comunes en la población general, así como en pacientes afectados por una variedad de diagnósticos clínicos separados [3]. Por lo tanto, el diagnóstico de tendencias suicidas sigue siendo sesgado y abarca un amplio espectro de rasgos fenotípicos e incluso, genotípicos. De hecho, aquellos individuos que no progresan desde los pasos previos hacia la muerte pueden ser distintos biológicamente de aquellos que sí lo hacen [4].

Aunque el suicidio es el resultado de una compleja interacción de múltiples factores sociales y psicológicos, la predisposición al suicidio es, al menos en parte, genética [3]. Más del 90% de los suicidas tenían una enfermedad psiquiátrica reconocible en el momento de su muerte [5] y el trastorno depresivo mayor (TDM), el neuroticismo, la inestabilidad del estado de ánimo y la esquizofrenia tienen las correlaciones más fuertes con la suicidalidad [3]. El marco genético de la enfermedad mental y el intento de suicidio podrían ser similares; sin embargo, la arquitectura genética de las conductas suicidas sigue siendo poco conocida [6].

#### Autor corresponsal

Lorena Salazar

#### Email

il.salazar@uniandes.edu.co

**Palabras clave:** suicidio, depresión, esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo, GWAS, elementos reguladores, trastornos del sueño.

**Aspectos bioéticos:** Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

**Financiamiento:** Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

**Licencia y distribución:** Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

**DOI:** 10.37980/im.journal.ggcl.20232167

Los primeros estudios de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) encontraron estadísticas que apoyan las relaciones entre algunas variantes y un fenotipo específico, pero la naturaleza altamente poligénica de los rasgos complejos y los trastornos comunes, constituye un inmenso desafío para comprender los mecanismos biológicos que vinculan las variantes individuales con los fenotipos [7].

Estudios genéticos previos indicaron que el intento de suicidio tiene una arquitectura poligénica [8] y se requiere una nueva tecnología de secuenciación para su estudio. El advenimiento de los GWAS contribuyó a exponer hallazgos inesperados que instaron a redefinir el marco de la genética de poblaciones. [9]. Las variantes genéticas seleccionadas en los genes del sistema serotoninérgico han sido el principal foco histórico de las investigaciones relacionadas con el suicidio durante las últimas décadas, pero en la actualidad la perspectiva poligenética también está siendo abordada por el estudio de genes candidatos en otros neurosistemas [10].

Los avances recientes en esta área incluyen un GWAS de intentos de suicidio en aproximadamente 50.000 individuos con y sin trastornos psiquiátricos que identificó algunos loci sugestivos [3]. Estos estudios han examinado a individuos con depresión o trastorno bipolar, comparando a los que intentan suicidarse con los que no lo hacen y probando variantes genéticas que podrían contribuir de forma independiente al intento de suicidio que no tenían suficiente poder para detectarse con los estudios típicos de SNP [8]. Sin embargo, los estudios genéticos a gran escala siguen siendo difíciles debido a la necesidad de lograr una colección de muestras suficientes para tener el poder de identificar asociaciones genéticas replicables, o para estimar directamente la proporción de heredabilidad contribuida por la variación genética común [6].

Debido a que la mayoría de los resultados de los GWAS se encuentran en regiones no codificantes (como las regiones intergénicas o intrónicas), han empezado a surgir nuevas especies funcionales de ARN (como los lncARN o los circARN). En los últimos años, en paralelo a un mayor conocimiento del genoma no codificante, nuevos estudios comenzaron a caracterizar variantes asociadas a enfermedades localizadas dentro de regiones de ARN no codificante [9].

Considerando esto, reanalizamos cuatro estudios previos de asociación de todo el genoma (GWAS) de intentos de suicidio, utilizando un novedoso software para inferir los mecanismos moleculares de las variantes genéticas no codificantes. Hasta donde sabemos, esta investigación es una de las pocas que descubren nuevos conocimientos sobre los procesos biológicos descendentes relacionados con la suicidalidad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Recopilación de datos de estudios de asociación del genoma completo (GWAS)

Los sujetos de estudio procedían de investigaciones GWAS anteriores. Se contactó al autor de correspondencia de cada estudio y nos permitieron utilizar los conjuntos de datos. Primer artículo "Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression [4]", se realizó con cohortes de muestra de Yale-Penn de europeos americanos (EAs, n = 488 afectados y 1,951 controles) y afroamericanos (AAs, n = 643 afectados y 3,238 controles), en función de la gravedad de los intentos de suicidio.

Segundo artículo "GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores [8]", las muestras comprendían 1,622 intentos de suicidio y 8,786 no intentos con trastorno depresivo mayor; 3,264 intentos y 5,500 no intentos con trastorno bipolar; y 1,683 intentos y 2,946 no intentos con esquizofrenia. Esta información reside en el Consorcio de Genómica Psiquiátrica y se realizó con individuos europeos.

El tercer artículo "Significant shared heritability underlies suicide attempt and clinically predicted probability of attempting suicide [6]" utilizó una encuesta en línea sobre salud mental realizada por un subconjunto de participantes (n = 157,366) en el Biobanco del Reino Unido. Tras un control de calidad, aprovecharon un conjunto genotipado de participantes no emparentados, de ascendencia británica blanca, que incluía 2.433 casos y 334.766 controles. Al mismo tiempo, utilizaron los datos de la historia clínica electrónica (HCE) del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt (VUMC, 2,8 millones de pacientes, 3,250 casos) y el aprendizaje automático para derivar probabilidades de intento de suicidio en 24,546 pacientes genotipados.

**Tabla 1.** Resumen de estudios GWAS

Artículo	Casos	Controles	Población
Levey D. F. et. al.	1,1131	5,189	Europeos Americanos y Africo- Americanos
Mullins N et. al.	6,5569	17,232	Europeos Americanos
Ruderfer DM et. al	5,683	334,776	UK Biobank/Europeos
Strawbridge RJ et. al	39,265	83,557	UK Biobank
Total	52,648	440,754	

Por último, en la investigación "Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide [3]", clasifican las muestras en función de los siguientes criterios: controles "sin suicidalidad" (N = 83,557); "pensamientos de que no valía la pena vivir" (N = 21,063); "alguna vez contempló autolesionarse" (N = 13,038); "acto de autolesión deliberada en el pasado" (N = 2,498); e "intento de suicidio previo" (N = 2,666). Esta información se resume en la Tabla 1.

#### Filtro de calidad del valor p

Obtuvimos 31,233,308 variantes de las estadísticas resumidas del GWAS. Basándonos en criterios de valor p, seleccionamos 6,492 variantes con un valor significativo entre  $1 \times 10^{-5}$  y  $1 \times 10^{-8}$ .

#### INFERNO: inferir los mecanismos moleculares de las variantes genéticas no codificantes

Las variantes seleccionadas se introdujeron en INFERNO (<http://inferno.lisanwanglab.org>). En primer lugar, cada variante destacada se amplía en un conjunto de variantes causales putativas para su posterior examen con el fin de determinar la estructura LD, utilizando un umbral de correlación de  $r^2 \geq 0,7$  y datos recogidos del Proyecto 1000 Genomas.

Los usuarios también pueden seleccionar datos de estructura LD para poblaciones africanas (AFR), asiáticas (ASN) y sudamericanas (AMR). Este bloque de entrada LD coincide con 10.000 conjuntos aleatorios de variantes de fondo basados en la distancia al gen más cercano, la frecuencia alélica menor y el número de variantes en cada bloque LD etiquetado [11].

Luego, los potenciadores se anotaron con treinta y dos contextos de tejidos y tipos de células utilizando FANTOM5, así como los sitios de unión de factores de transcripción (TFBS) se enriquecieron con la base de datos HOMER. Utilizando el paquete COLOC R, este software realiza la co-localización de las señales eQTL analizadas en la base de datos GTEx. Para cada región de etiquetado y tejido GTEx, el script identifica todos los genes probados para eQTL con la variante de etiquetado. Con la misma base de datos, se identificaron las dianas de lncRNA y se realizaron dos medidas de correlación: Pearson y Spearman [11].

En el paso final, INFERNO proporciona un archivo estadístico de resumen completo que incluye el alelo de frecuencia menor (MAF) tanto de las variantes de entrada como de fondo, el valor  $r^2$ , las distancias a los genes más cercanos y más información útil. El programa prioriza las variantes funcionales dentro del contexto de enriquecimiento tisular y celular y las organiza en función de su proximidad a cuatro tipos de elementos reguladores no codificantes: eQTL, miARN, TFBS y potenciadores.

#### Filtro estadístico de base

Tras realizar el análisis de LD, se seleccionaron los bloques de variantes con  $\text{TAG-MAF} \leq 0,1$  y  $r^2 \geq 0,9$ . Se buscaron los elementos reguladores y los genes ligados a esos bloques, utilizando dos bases de datos públicas (UniProt <https://www.uniprot.org>) y NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

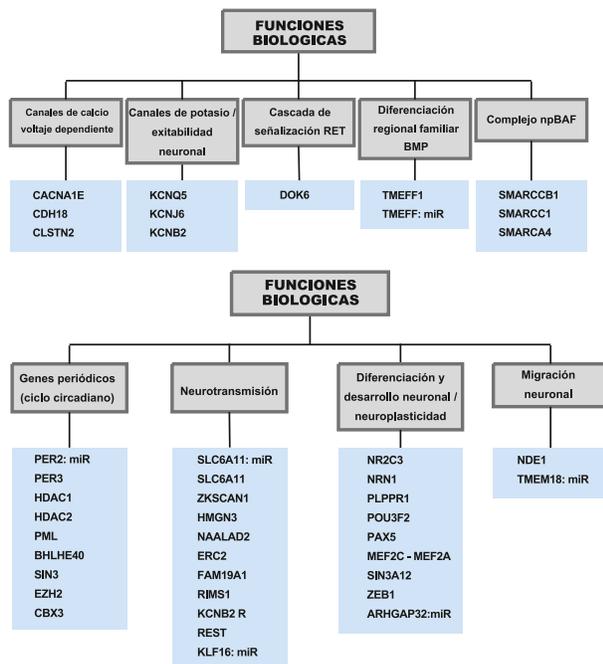
## RESULTADOS

Se encontró una mayor proporción de TFBS (52%) por encima de Enhancers (36%) y miRNA elementos reguladores (12%) cerca de p -valor de las variantes significativas, eQTL no se pudo encontrar (Tabla 2). Hemos establecido 23 TFBS, 18 Enhancer y 6 mi-ARN elementos reguladores. A continuación, reorganizamos estos elementos reguladores en nueve grupos, basándonos en la similitud de las funciones biológicas del gen diana (Figura 1).

Canales de calcio dependientes de voltaje Los iones de calcio están implicados en varios procesos celulares humanos, como la transcripción, la corticogénesis y la sinaptogénesis [12]. Estos canales median la entrada de iones de calcio en las células excitables y son esenciales en la liberación de neurotransmisores.

**Table 2.** Lista de potenciadores, TFBS y miRNA.

Artículo	Potenciador	TFBS	mi-RNA
Levey DF et. al	CACNA1E CDH18	ZKSCAN1	TMEM18: miR PER2: miR
Mullines N et. al.	PER3 POU3F2 PLPR1 NRN1 ERC2 CLSTN2 NAALAD2 FAM191A1	DOC6 SLC6A1 KCNJ6 TMEFF1 KCNQ5 NDE1	ARHGAP32: miR SLC6A11: miR TMEFF1: miR
Ruderfer DM et. al.	KCNB2	SIN3A12 TCF3 NR2C2 FOXP2 REST HMG3 SIN3A HDAC2 ZEB1 SMARCC1 SMARCB1 BHLHE40 SMARCA4	KLF16: miR
Strawbridge RJ et. al	RIMS1	CBX3 EZH2	

**Figura 1.** Grupo de elementos reguladores agrupados por función biológica.

rey y en una variedad de procesos que incluyen la contracción muscular). La desregulación de estos procesos y las alteraciones asociadas en la actividad de los canales de calcio se han relacionado con varios tipos de trastornos neurológicos, como la epilepsia, la migraña y el dolor crónico [13].

Identificamos el gen CACNA1E en el potenciador, mantiene la plasticidad sináptica, la supervivencia neuronal y el condicionamiento del miedo y se expresa en las dendritas. [12]. El papel de los canales de calcio en la salud mental se ve respaldado además por los hallazgos que muestran que los SNP localizados en CACNA1C están relacionados con el desarrollo de otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar, la esquizofrenia y la depresión [13]. Algunos pacientes esquizofrénicos presentan una delección intergénica entre los genes clásicos CDH12 y CDH18 [14], lo que sugiere el importante papel de los genes cadherina en la función neuronal. Por último, el gen CLSTN2 se expresa predominantemente en el cerebro y está implicado en el proceso de aprendizaje y memoria.

### Canales de potasio / excitabilidad eléctrica de las neuronas

Los canales de potasio (Kv) dependientes de voltaje representan la clase más compleja de canales iónicos dependientes de voltaje, tanto desde el punto de vista funcional como estructural. Sus diversas funciones incluyen la regulación de la liberación de neurotransmisores, el ritmo cardíaco, la secreción de insulina y la excitabilidad neuronal.

Poco se sabe sobre qué canales iónicos determinan las propiedades eléctricas en reposo de las membranas presinápticas. Sin embargo, los bloqueadores y activadores cercanos al gen KCNQ5, que identificamos en el potenciador, podrían interferir en la despolarización o hiperpolarización de las terminales nerviosas, alterando la conductancia en reposo [15]. Además, la conductancia de fondo establecida por los canales KCNQ5, en concierto con los canales Na<sup>+</sup> y HCN, determinó el tamaño y el curso temporal de la respuesta a estímulos subumbrales. Así, los canales iónicos determinan el potencial de reposo presináptico y controlan la fuerza sináptica [15]. Otros genes de interés como KCNJ6 y KCNB2 también están incluidos en esta vía neuronal.

### La cascada de señalización RET

Rearranged during transfection (RET) es un receptor tirosina quinasa que, en circunstancias normales, interactúa con ligandos en la superficie celular y desempeña funciones esenciales en diversos procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración y el metabolismo [16]. RET desempeña un papel fundamental en el desarrollo de los sistemas nerviosos periférico y central y permanece expre-

sado a lo largo de todas las etapas de la vida. Sin embargo, la activación fisiológica dependiente del ligando de los receptores RET es importante para la supervivencia y el mantenimiento de varias poblaciones neuronales, el apetito y el control del aumento de peso [16]. En otras palabras, RET es el receptor-tirosina quinasa para los ligandos de la familia del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF) y su influencia resulta en el reclutamiento y ensamblaje de complejos de proteínas adaptadoras implicadas en la transducción de señales aguas abajo del receptor como DOK6 que en nuestros datos juega un papel en el potenciador.

El análisis de expresión revela que DOK6 está altamente expresado en el desarrollo del sistema nervioso central y se co-expresa con RET en varias localizaciones, incluyendo ganglios simpáticos, sensoriales y parasimpáticos [16].

En conjunto, estos datos identifican a DOK-6 como una nueva molécula adaptadora relacionada con DOK-4/5 que in vivo puede estar implicada en la transducción de señales que regulan procesos mediados por RET como la proyección axonal [17].

#### **Patrón neuronal de la familia BMP**

Este es uno de los datos más interesantes que obtuvimos. Al principio, no pudimos encontrar correlaciones relevantes entre TMEFF1 y trastornos psiquiátricos porque informes anteriores relacionaban este gen y las variantes relacionadas con SNP con el desarrollo del cáncer.

Volviendo al recurso de los datos de análisis, descubrimos que este gen se postuló por similitud, lo que significa que INFERNO utilizó herramientas bioinformáticas y determinó que TMEFF1 es un gen candidato que puede inhibir la señalización NODAL y BMP durante el patrón neural, debido a la similitud con otro gen ya encontrado en esta vía en otro organismo. Este podría ser un nuevo enfoque para postular a TMEFF1 como gen de interés, pero es necesario seguir investigando.

#### **Complejo npBAF**

Los genes SMARCCB1, SMARCC1 y SMARCA4 son subunidades del complejo BAF. Durante el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados, los progenitores neurales (npBAF) se dividen y migran para crear morfologías y conexiones sinápticas específicas [18].

#### **Genes del periodo (reloj circadiano)**

La alteración del sueño y del ritmo circadiano (SCRD) es una característica común de la esquizofrenia y se asocia con la gravedad de los síntomas y la calidad de vida del paciente [19]. Los estudios de asociación genética han demostrado que las mutaciones en varios genes relacionados con el reloj circadiano se asocian a un mayor riesgo de esquizofrenia, así como a alteraciones en la señalización de la dopamina. De este modo, la dopamina está estrechamente vinculada al sueño y al sistema circadiano [19].

Estudios previos de GWAS han asociado mutaciones en genes del reloj circadiano con un mayor riesgo de esquizofrenia. Entre ellos se encuentran los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en CLOCK, PER2, PER3, RORB, y TIMELESS. Respecto a los genes HDAC1, HDAC2 y PML, pueden estar implicados en la represión transcripcional de genes circadianos diana, como PER1 y PER2, mediada por CRY1 a través de la desacetilación de histonas [20]. Además, BHLHE40, un represor transcripcional está implicado en la regulación del ritmo circadiano mediante la regulación negativa de la actividad de los genes del reloj circadiano y los genes controlados por el reloj circadiano [21].

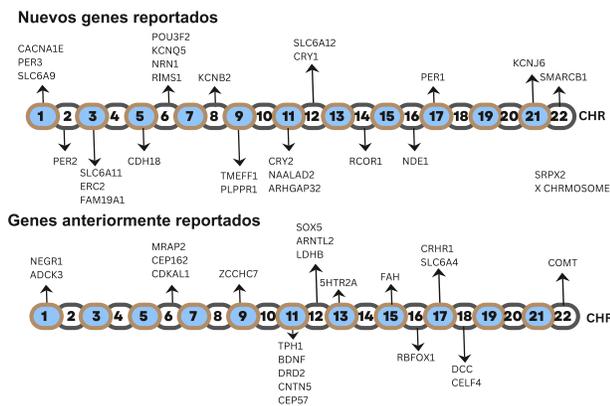
Los elementos TFBS están implicados en la diferenciación neuronal (SIN3A), la catálisis de importantes complejos circadianos (EZH2) y el reclutamiento de la metiltransferasa SUV39H1 a los elementos E-box de los genes circadianos diana (como CBX3).

#### **Diferenciación y desarrollo/plasticidad neuronal**

Este proceso biológico ya tiene una elevada carga genética. Debido a ello, hemos querido centrar este hallazgo en unos pocos hechos. El complejo MEF2-TFBS reduce la expresión del gen MEF2 en las neuronas del hipocampo, lo que sugiere que la activación de este factor restringe el número de sinapsis [22]. Según Fatjó-Vilas, M., 2016, el gen de la neuritina 1 (NRN1) está implicado en procesos de neurodesarrollo y plasticidad sináptica y su expresión está regulada por el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Los resultados sugieren que la variabilidad del NRN1 es un factor de riesgo compartido tanto para el trastorno del espectro esquizofrénico como para los trastornos bipolares y que el NRN1 puede tener un impacto selectivo sobre la edad de inicio y la inteligencia en el SSD del trastorno de síntomas somáticos.

**Figura 2.** Genes candidatos y distribución en los cromosomas.



Por último, comparamos la distribución de algunos genes de los que se había informado anteriormente con los nuevos hallazgos (Figura 2). Se ha informado de evidencias sugerentes principalmente en los cromosomas 11, 6 y 12 para el transportador de serotonina SLC6A4, el receptor de serotonina 2A 5HTR2A, la triptófano hidroxilasa TPH1, TPH2, la catecol-o-metiltransferasa COMT, el factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF, el receptor de dopamina D2 DRD2, y el gen de la hormona liberadora de cortico-trofina 1 CRHR1 [1].

Otra revisión reportó genes relacionados con el canal de potasio (Kv) activado por voltaje KCNIP4, activación del canal neuronal PRKCE, receptor del factor neurotrófico GFRA1, adhesión celular neural NCAM1 y más procesos biológicos relacionados con PAPLN, IL28RA, GDA, ELP3, CTNNA3 y más genes relacionados [23].

## CONCLUSIÓN

De todos los fenotipos psiquiátricos, la suicidalidad sigue siendo especialmente difícil de evaluar debido a su condición altamente poligénica. Existe una necesidad urgente de comprender mejor su etiología. Como se ha visto en los GWAS de otros trastornos psiquiátricos, se espera que el número de asociaciones genéticas aumente con un gran tamaño de muestra. Esta investigación propone una forma diferente de abordar la comprensión del suicidio, destacando las variantes que afectan a elementos reguladores que podrían interferir en la transcripción normal de genes importantes relacionados con el comportamiento y las funciones sinápticas.

El uso exponencial de herramientas bioinformáticas y big data conduciría a nuevas investigaciones en regiones no codificantes que pueden proporcionar conocimientos biológicos de incalculable valor.

Esta investigación es la primera aproximación a la comprensión de la funcionalidad y el potencial de INFERNO. El volumen de los datos de salida era significativamente alto, aproximadamente 100 MB o más para cada uno de los cuatro conjuntos de datos GWAS. Tenemos la limitación de las herramientas de procesamiento, por lo que tuvimos que priorizar la información que nos daría mejores resultados, y fue el bloque de variantes con un MAF menor y un buen valor de correlación lineal que se expresó en el tejido cerebral. Sin embargo, reconocemos que otras variantes de frecuencia media-alta podrían estar potencialmente asociadas con conductas suicidas y deben ser examinadas en futuros estudios. Obtuvimos GWAS de estadounidenses y británicos, mientras que los latinoamericanos, asiáticos y de otros países europeos estaban subrepresentados.

Disponibilidad de los datos Los datos derivados que apoyan las conclusiones de este estudio están disponibles a petición del autor correspondiente.

Agradecimientos Damos las gracias especialmente a Daniel F. Levey, Niamh Mullins, Douglas M. Ruderfer y Rona J Strawbridge, el autor de correspondencia de cada artículo, que nos facilitó los datos del GWAS. También al laboratorio SIGEN de la Universidad de Los Andes por la orientación en este proyecto.

## REFERENCIAS

- [1] Mandelli, L., Carli, V., Serretti, A., & Sarchiapone, M. (2011). Suicidal behaviour: genes, environmental stress and temperamental traits. *Suicidology*, 16(2).
- [2] Stein, M. B., Ware, E. B., Mitchell, C., Chen, C. Y., Borja, S., Cai, T., ... & Jain, S. (2017). Genomewide association studies of suicide attempts in US soldiers. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 174(8), 786-797.
- [3] Strawbridge, R. J., Ward, J., Ferguson, A., Graham, N., Shaw, R. J., Cullen, B., ... & Pell, J. P. (2019). Identification of novel genome-wide associations for suicidality in UK

- Biobank, genetic correlation with psychiatric disorders and polygenic association with completed suicide. *EBioMedicine*, 41, 517-525.
- [4] Levey, D. F., et al. (2019). Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Translational psychiatry*, 9(1), 1-12.
- [5] Tanney, B. L. (2000). Psychiatric diagnoses and suicidal acts. In *Comprehensive Textbook of Suicidology* (pp. 311–341). New York: Guilford. Tsai, S. J., Wang, Y. C., Hong, C. J., & Chiu, H. J. (2003). Association study of oestrogen receptor alpha gene polymorphism and suicidal behaviours in major depressive disorder. *Psychiatric Genetics*, 13(1), 19–22.
- [6] Ruderfer, D. M., Walsh, C. G., Aguirre, M. W., Tanigawa, Y., Ribeiro, J. D., Franklin, J. C., & Rivas, M. A. (2020). Significant shared heritability underlies suicide attempt and clinically predicted probability of attempting suicide. *Molecular psychiatry*, 25(10), 2422-2430.
- [7] Krapohl, E., Patel, H., Newhouse, S., Curtis, C. J., von Stumm, S., Dale, P. S., ... & Plomin, R. (2018). Multi-polygenic score approach to trait prediction. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1368-1374.
- [8] Mullins, N., Bigdeli, T. B., Børglum, A. D., Coleman, J. R., Demontis, D., Mehta, D., ... & Anjorin, A. (2019). GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *American journal of psychiatry*, 176(8), 651-660.
- [9] Giral, H., Landmesser, U., & Kratzer, A. (2018). Into the wild: GWAS exploration of non-coding RNAs. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 5, 181.
- [10] Wasserman, D., & Wasserman, C. (2009). *Oxford Textbook of Suicidology and Suicide Prevention: A Global Perspective*. New York: Oxford University Press.
- [11] Alexandre Amlie-Wolf, Mitchell Tang, Elisabeth E Mlynarski, Pavel P Kuksa, Otto Valladares, Zivadin Katanic, Debby Tsuang, Christopher D Brown, Gerard D Schellenberg, Li-San Wang; INFERNO: inferring the molecular mechanisms of noncoding genetic variants, *Nucleic Acids Research*, 2018, gky686, <https://doi.org/10.1093/nar/gky686>
- [12] Kessi, M., Chen, B., Peng, J., Yan, F., Yang, L., & Yin, F. (2021). Calcium channelopathies and intellectual disability: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 1-30
- [13] Simms, B. A., & Zamponi, G. W. (2014). Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 82(1), 24-45.
- [14] Seong, E., Yuan, L., & Arikath, J. (2015). Cadherins and catenins in dendrite and synapse morphogenesis. *Cell adhesion & migration*, 9(3), 202-213.
- [15] Huang, H., & Trussell, L. O. (2011). KCNQ5 channels control resting properties and release probability of a synapse. *Nature neuroscience*, 14(7), 840-847.
- [16] Mahato, A. K., & Sidorova, Y. A. (2020). RET Receptor Tyrosine Kinase: Role in Neurodegeneration, Obesity, and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7108.
- [17] Crowder, R. J., Enomoto, H., Yang, M., Johnson, E. M., & Milbrandt, J. (2004). Dok-6, a novel p62 Dok family member, promotes Ret-mediated neurite outgrowth. *Journal of Biological Chemistry*, 279(40), 42072-42081.
- [18] Staahl, B. T., Tang, J., Wu, W., Sun, A., Gitler, A. D., Yoo, A. S., & Crabtree, G. R. (2013). Kinetic analysis of npBAF to nBAF switching reveals exchange of SS18 with CREST and integration with neural developmental pathways. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10348-10361.
- [19] Ashton, A., & Jagannath, A. (2020). Disrupted sleep and circadian rhythms in schizophrenia and their interaction with dopamine signaling. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 636. Clapham, D. E. (2007). Calcium signaling. *Cell*, 131(6), 1047-1058.
- [20] Hirayama, J., Sahar, S., Grimaldi, B., Tamaru, T., Takamatsu, K., Nakahata, Y., & Sassone-Corsi, P. (2007). CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature*, 450(7172), 1086-1090.
- [21] Honma, S., Kawamoto, T., Takagi, Y., Fujimoto, K., Sato, F., Noshiro, M., ... & Honma, K. I. (2002). Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature*, 419(6909), 841-844.
- [22] Flavell, S. W., & Greenberg, M. E. (2008). Signaling mechanisms linking neuronal activity to gene expression and plasticity of the nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31, 563-590.
- [23] Sokolowski, M., Wasserman, J., & Wasserman, D. (2014). Genome-wide association studies of suicidal behaviors: a review. *European Neuropsychopharmacology*, 24(10), 1567-1577.