

Polimorfismos de la región UTR 3' del gen DAT1 en jóvenes universitarios con bajos niveles de depresión o ansiedad de una universidad de Cali, Colombia, 2018

Polymorphisms of the 3' UTR region of the DAT1 gene in young university students with low levels of depression or anxiety from a university in Cali, Colombia, 2018

Karen Dayana Losada-Casallas¹ ; Natalia Cadavid-Ruiz² ; Iván Leonardo Cepeda-Leal³ ; Beatriz Elena Muñoz-Ospina⁴ ; José Guillermo Ortega-Ávila⁵ 

¹Bióloga. Pontificia Universidad Javeriana seccional Cali. Cali, Colombia.

²Psicóloga. Ph. D. Neuropsicología clínica. Pontificia Universidad Javeriana seccional Cali. Cali, Colombia.

³Médico. Ph. D. Ciencias biomédicas. Universidad Javeriana de Cali. Cali, Colombia. Correo: ivan.cepeda@javerianacali.edu.co

⁴Psicóloga. Ph. D. Neuropsicología clínica. Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

⁵Bacteriólogo. Ph. D Ciencias biomédicas. Pontificia Universidad Javeriana seccional Cali. Cali, Colombia. Correo electrónico: jgortega@javerianacali.edu.co

Fecha de recibido: 11 de marzo de 2023 - Fecha de aceptado: 28 de octubre de 2023

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

Introducción: en la Región no Traducida (UTR) 3' del gen SLC6A3 que codifica para el transportador de dopamina 1 (DAT1), se ha descrito la presencia de Repeticiones en Tándem de Número Variable (VNTR) que según su longitud pueden afectar la expresión de la proteína y la recaptación dopaminérgica, lo que podría contribuir al desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad y la depresión. **Objetivo:** describir la frecuencia de polimorfismos VNTR en la región UTR 3' del gen DAT1 en una muestra de estudiantes de pregrado con bajos niveles de depresión y ansiedad de una universidad privada de Cali, Colombia. **Método:** estudio transversal en 62 universitarios entre 18-25 años en el 2018, seleccionados con bajos niveles de ansiedad y depresión según los inventarios de Beck Depression Inventory (BDI-II) y Beck Anxiety Inventory (BAI). Los polimorfismos VNTR del gen SLC6A3 para DAT-1 fueron genotipificados a partir de ADN de sangre periférica a partir de la técnica de PCR. Con las frecuencias se calculó el equilibrio de Hardy Weinberg. **Resultados:** el 52 % de los sujetos fueron de sexo femenino, con una media de edad de 20 años. Las frecuencias genotípicas de los VNTR de DAT1 estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). Los alelos con mayor frecuencia fueron los VNTR con 10R (75 %) y 9R (23,4 %). Se encontró la presencia de alelos raros de 11R y 6R (0,08 %) en genotipos heterocigotos con 10R. **Conclusión:** las frecuencias alélicas 10R y 9R del VNTR DAT-1 en universitarios con bajos niveles de depresión y ansiedad, fueron similares a las reportadas en otras poblaciones latinoamericanas. Las variantes menos frecuentes 6R y 11R pueden derivarse del mestizaje con poblaciones asiáticas o europeas.

Palabras claves: Dopamina. Polimorfismo genético. Proteínas de Transporte de Dopamina a través de la Membrana Plasmática.

¿Cómo citar este artículo? Losada-Casallas KD, Cadavid-Ruiz N, Cepeda-Leal IL, Muñoz-Ospina BE, Ortega-Ávila JG. Polimorfismos de la región UTR 3' del gen DAT1 en jóvenes universitarios con bajos niveles de depresión o ansiedad de una universidad de Cali, Colombia, 2018. MÉD.UIS. 2023;36(3):163-170. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v36n3-2023015>

Abstract

Introduction: in the 3' Untranslated Region (UTR) of the SLC6A3 gene coding for the dopamine transporter 1 (DAT1), the presence of Variable Number Tandem Repeats (VNTR) has been described that, depending on their length, can affect protein expression and dopaminergic reuptake, which could contribute to the development of neuropsychiatric disorders such as anxiety and depression. **Objective:** to describe the frequency of VNTR polymorphisms in the 3' UTR region of the DAT1 gene in a sample of undergraduate students with low levels of depression and anxiety from a private university in Cali, Colombia. **Methods:** cross-sectional study in 62 college students aged 18-25 years in 2018, selected with low levels of anxiety and depression according to Beck Depression Inventory (BDI -II) and Beck Anxiety Inventory (BAI) inventories. VNTR polymorphisms of the SLC6A3 gene for DAT-1 were genotyped from peripheral blood DNA from PCR technique. Hardy Weinberg equilibrium was calculated with the frequencies. **Results:** fifty-two percent of the subjects were female, with a mean age of 20 years. The genotypic frequencies of DAT1 VNTRs were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$). The alleles with the highest frequency were VNTRs with 10R (75 %) and 9R (23.4 %). Rare alleles of 11R and 6R (0.08 %) were found to be present in heterozygous genotypes with 10R. **Conclusion:** the 10R and 9R allele frequencies of VNTR DAT-1 in university students with low levels of depression and anxiety were similar to those reported in other Latin American populations. The less frequent 6R and 11R variants may derive from interbreeding with Asian or European populations.

Keywords: Dopamine. Dopamine transports proteins across the plasma membrane. Genetic polymorphism.

Introducción

El gen SLC6A3 codifica la proteína transmembrana DAT1 que tiene como función recapturar dopamina desde el espacio sináptico, por lo que es considerado fundamental para la finalización de la neurotransmisión dopaminérgica en las terminaciones presinápticas¹. Las vías reguladas por el neurotransmisor de dopamina han sido implicadas en la regulación neuroendócrina y alimentaria, la actividad locomotora, la afectividad y la emotividad². La región no traducida UTR3' de SLC6A3 es una región variable en el que una secuencia puede repetirse múltiples veces en tándem, este polimorfismo se denomina Número Variable de Repeticiones en Tándem (VNTR). En esta región, este gen presenta un VNTR de 40 pb que puede repetirse entre 3 a 13 veces³. Aunque la distribución de estos VNTR varía significativamente entre poblaciones, en Latinoamérica, los más frecuentes son los de 10 (10 %-85 %) y 9 repeticiones (15 %-22 %)⁴. En contraste, en Europa se presenta en una baja frecuencia (1 %) los alelos de 6 y 11 repeticiones^{4,5}.

Estas variaciones polimórficas no afectan la secuencia de aminoácidos del transportador DAT1, pero pueden afectar la expresión génica al influenciar la estabilidad, el transporte, maduración y degradación del ARNm⁶. Se ha reportado que ciertos VNTR en DAT1, pueden afectar la recaptación de dopamina, prolongando su presencia en la hendidura sináptica y activando mecanismos de regulación negativa que conducen a su degradación e inestabilizan sus receptores postsinápticos⁷. Así, concentraciones

elevadas de dopamina podrían contribuir a una menor actividad dopaminérgica, potencialmente causando trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el agotamiento de dopamina como la depresión y la ansiedad⁷. Estudios en adultos con síntomas de depresión han observado una mayor frecuencia significativa del genotipo 9R/9R, asimismo en este grupo el genotipo 10R/10R genotipo se relacionó con síntomas de ansiedad severa y moderada⁸. A su vez han relacionado que portar el alelo 10R facilita la respuesta a la terapia antidepresiva⁹. En contraste, en niños con síntomas de ansiedad social relacionado al trastorno del espectro autista, el genotipo 10R/10R tuvo mayor frecuencia¹⁰.

Para el 2017 se estimó que 4,4 % de la población mundial sufrió un trastorno depresivo y 3,6 %, un trastorno de ansiedad¹¹. En Colombia para el 2015 se estimó una prevalencia de 5,4 % de depresión y 3,9 % de ansiedad en la población entre los 14 -44 años, teniendo mayor relevancia la región pacífica con 7,1 % y 3,9 % respectivamente¹². Estas cifras se incrementaron en adultos (18-29 años) en 48 % depresión y 37 % ansiedad durante el periodo de confinamiento por el COVID 19 a nivel mundial¹³.

Si bien aún no existe un consenso con respecto a la contribución de los VNTR de DAT1 en la susceptibilidad a trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la ansiedad¹⁴, estos trastornos son cada vez más frecuentes en población joven universitaria generando ausentismo, bajo rendimiento académico, abandono universitario o incluso casos de suicidio¹⁵. Por lo tanto, es muy importante estudiar la frecuencia

de estos polimorfismos en poblaciones con bajos niveles de depresión y ansiedad, información de base que permita realizar comparaciones con otras poblaciones universitarias y futuros estudios de susceptibilidad a estos trastornos. Por esta razón, esta investigación tuvo como objetivo describir la frecuencia de polimorfismos VNTR en la región UTR 3' del gen DAT1 en una muestra de estudiantes de pregrado con bajos niveles de depresión y ansiedad de una universidad privada de Cali, Colombia.

Materiales y Métodos

Diseño y población estudio

Estudio transversal, con enfoque cuantitativo y de diseño descriptivo. Con un modelo de selección de muestra no probabilístico y de participación voluntaria en población universitaria de la Pontificia Universidad Javeriana sede Cali- Colombia. Se invitaron 143 estudiantes universitarios que estuvieran matriculados entre segundo y décimo semestre de pregrado en el año 2018. Fueron seleccionados 62 estudiantes, los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 1) edad entre 18 -25 años, 2) bajos niveles de depresión y ansiedad según los inventarios de Beck. Los criterios de exclusión fueron: 1) consumo diario o semanal de sustancias psicoactivas como marihuana, cocaína, alucinógenos, tranquilizantes y estimulantes, 2) consumo diario o semanal de alcohol.

Instrumentos

Fueron considerados sujetos con bajos niveles de depresión aquellos que obtuvieron un puntaje inferior de 19 en el inventario Beck Depression Inventory (BDI) versión II¹⁶ validada en población universitaria colombiana¹⁷. Los estudiantes fueron clasificados con bajos niveles de ansiedad cuando el puntaje en el inventario Beck Anxiety Inventory versión original (BAI)¹⁸ fue inferior a 15, inventario que ha sido validado en población joven universitaria^{19, 20, 21}. El protocolo de evaluación de los inventarios fue presentado a cada participante de forma individual, por asistentes de investigación, formados en el campo de la psicología, previamente entrenados por las investigadoras del estudio, para la presentación y recolección de la información. La calificación e interpretación de los resultados de las

escalas BDI-II y BAI se realizaron de acuerdo con las instrucciones de los manuales originales^{16, 18}.

Adicionalmente, para indagar la condición médica de los participantes relacionado al sistema nervioso central, se realizó un cuestionario adicional en donde se preguntó si la persona alguna condición médica o se encontraba bajo algún tratamiento farmacológico, en caso afirmativo se solicitó detallar la condición médica y el nombre del medicamento. Por otro lado, el consumo de sustancias psicoactivas (SPA) se exploró mediante el cuestionario de estilos de vida en jóvenes universitarios (CEVJU-R), un cuestionario de autorreporte validado en población universitaria colombiana²², el cual incluye 7 preguntas sobre el consumo regular de SPA evaluado en una escala Likert: no consumo, consumo ocasional (social), una vez por semana, una vez al día o varias veces al día.

Consideraciones éticas

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado, el cual contó con la aprobación del comité de ética institucional. Además, este estudio se acogió a la resolución 8430 de 1993 y a la 2378 de 2008 de la legislación colombiana, y a la declaración internacional de Helsinki.

Toma de muestras de sangre

El día previo a la toma de muestra de sangre, se solicitó a los participantes dormir un promedio de 8 horas, no consumir cafeína, ni sustancias psicoactivas, por lo menos, 12 horas antes. En total, se realizaron 6 jornadas de toma de muestras, entre las 7 am y 11 am. Las muestras de sangre fueron colectadas por tres enfermeras de una institución de salud, en tubos anticoagulados con EDTA, para ser posteriormente almacenados a -80°C.

Extracción de ADN

La extracción del ADN se realizó a partir de sangre periférica se realizó con el DNeasy Blood & Tissue Kit (Cat No. 69506 QIAGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante, y la concentración se determinó espectrofotométricamente, midiendo la absorbancia (A) a 260 nm, según la siguiente fórmula: [ADN ng/μL] = A_{260 nm} x 50 ng/μL. La pureza del ADN se estimó con la relación A_{260 nm} / A_{280 nm}. Luego, el ADN fue almacenado a -30 °C.

Genotipificación de polimorfismos

La genotipificación del VNTR en la región UTR 3' de DAT1 mediante PCR convencional, usando dos cebadores con las siguientes secuencias: F:5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3' y R:5'-CTTCTGGAGGTCACGGCTCAAGG-3' descritos originalmente por Waldman et al (23). La PCR se realizó utilizando dos DNA polimerasas: la Phusion™ High-Fidelity DNA Polymerase (Thermo Scientific, catálogo No. F553L) y la GenTaq (laboratorio de genética y biología molecular Colombia LTDA). La mezcla de la reacción contenía: buffer de amplificación 1x, 0.2 mM dNTPS, 0.1 – 0.15 µM de cada cebador, 1.5 - 2.5 mM MgCl₂ y 0.2 - 0.33 UI de DNA polimerasa para la Taq Phusion y GenTaq respectivamente. La cantidad de ADN genómico adicionado fue 100 ng. Las condiciones de amplificación incluyeron una desnaturalización inicial de 5 min a 95 °C en el caso de la Gen Taq o 30 s a 98 °C para la Taq Phusion, seguido por 35 ciclos a 95 °C por 30s (Gen Taq) o 98 °C por 10 s, el anillamiento 64 °C por 30 s, 72 °C por 30 s. Para la Taq Phusion la etapa de anillamiento y extensión se realizó en un solo paso a 72 °C por 35 s, la extensión final fue a 72 °C por 10 min para ambas polimerasas. En cada una de las PCR se corrió un control negativo, para descartar contaminación de las muestras.

Los productos de PCR fueron separados en geles de agarosa al 2 % con buffer Tris-EDTA 1x, a 70 Voltios por 90 minutos, usando marcadores de peso molecular escalonados cada 50 bp (Nippon Genetics,). El gel fue teñido con la tinción Fluorescent Staining Dye (Smobio) y visualizado en foto-documentador a 260 nm. Para establecer los VNTRs, se comparó el tamaño y número de las bandas con el patrón de los marcadores de peso molecular como control de que la PCR se realizó correctamente. Los tamaños esperados según el número de repeticiones fueron los siguientes: 320 pb (6 R), 360 pb (7 R), 400 pb (8 R), 440 pb (9 R), 480 pb (10 R) y 520 pb (11 R). La evaluación fue realizada por dos evaluadores independientes. En caso de discordancia se repitió la amplificación y la electroforesis.

Análisis estadístico

Las frecuencias alélicas de los VNTR para DAT1, se determinaron con base al total de muestras analizadas. Las relaciones entre las frecuencias alélicas y genotípicas por sexo se estimaron con Chi-cuadrado (χ^2). El equilibrio Hardy-Weinberg

fue determinado usando una prueba exacta multi alélica con un nivel de significancia de $p > 0,05$ (24), con el fin de establecer si las frecuencias genotípicas en función del alelo están constituidas por sujetos independientes que no tienen grado de consanguinidad, y no han presentado la aparición de nuevos alelos o la fijación de estos²⁵. El análisis se realizó con el lenguaje de programación R con la plataforma R-studio versión 4.0.2²⁶

Resultados

Se evaluaron 143 estudiantes universitarios, de los cuales se excluyeron 37 por presentar valores mayores en el BDI (>19) y BAI (>15), y 44 sujetos no aceptaron seguir participando. Por lo tanto, se genotipificaron los VNTR del gen SLC6A3 para DAT1 de 62 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y decidieron participar en el estudio. Los estudiantes cursaban entre tercer y séptimo semestre, la media de edad fue de 20,1 ($\pm 1,4$), siendo mujeres el 52 %. Los puntajes para BDI en mujeres y hombres fueron 9,2 ($\pm 5,3$) y 7,2 ($\pm 3,7$), para BAI fueron 8,41 ($\pm 4,85$) y 6,50 ($\pm 3,72$), por lo que la muestra estaba constituida por sujetos con bajos niveles de depresión y ansiedad.

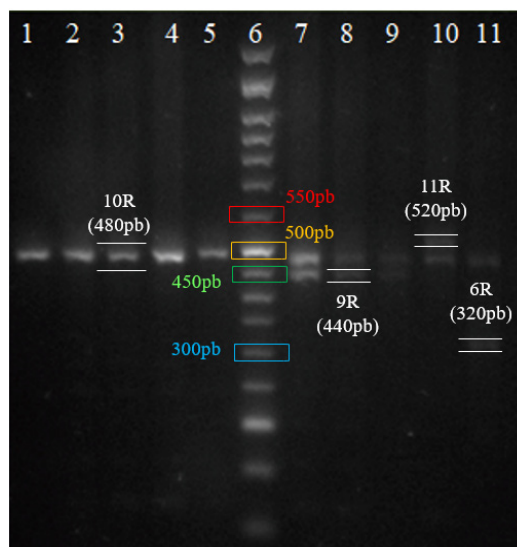


Figura 1. Visualización de amplificación de polimorfismos de VNTR en gel de agarosa 2 %. De izquierda a derecha, en el pozo 6 se encuentra el marcador de peso (50 pb DNA Ladder). Desde el pozo 1 hasta el 5 se observan muestras con genotipo homocigotos 10 R (480 bp); desde el pozo 7 hasta el 9 se exhiben individuos heterocigotos con repeticiones 10R (480 bp) - 9 R (440 bp). En el pozo 10 y 11 se encuentran muestras heterocigotas con genotipo 11 R (520 bp) – 10 R, y 10 R - 6 R(320 bp) respectivamente. Fuente: autores.

La aproximación metodológica permitió identificar después de la electroforesis los distintos VNTRs de DAT1 en todas las muestras analizadas (ver figura 1), sólo se repitió la amplificación y electroforesis en dos muestras. No se encontraron diferencias en las frecuencias alélicas ($p = 0,995$) y genotípicas ($p = 0,998$) de los polimorfismos VNTR de la región UTR 3' del gen DAT1 según el sexo (ver Tabla 1). En la muestra de los 62 sujetos se logró identificar cuatro alelos, siendo los alelos de 10R y 9R los más frecuentes, y los alelos 11R y 6R, variantes raras en la población estudiada. En la figura 2 se observa que los genotipos más comunes fueron el 10R/10R, el 9R/10R y el 9R/9R (ver Figura 2). El análisis de la distribución de los genotipos VNTR del gen DAT1 mostró que la población se encontraba en equilibrio Hardy-Weinberg ($p=0,844$).

Tabla 1. Características generales, frecuencias alélicas y genotípicas de VNTR en el UTR 3' del gen DAT1 de los 62 sujetos seleccionados en el estudio.

Alelos	Mujeres (n=32)	Hombres (n=30)	p-valor
6R	0%	2%	0.995
9R	28%	18%	
10R	70%	80%	
11R	2%	0%	
Genotipos	Mujeres (n=32)	Hombres (n=30)	p-valor
10R-10R	50%	63%	0.998
10R-9R	38%	30%	
9R-9R	9%	3.5%	
10R-6R	0%	3.5%	
10R-11R	3%	0%	

Fuente: autores

De una muestra de 62 estudiantes universitarios con bajos niveles de depresión y ansiedad, se identificaron cuatro alelos VNTR para DAT1, los alelos más frecuentes fueron 10R y 9R, mientras que los VNTR 11R y 6R fueron poco frecuentes. Los alelos se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg ($p=0,844$). No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas según el sexo ($p=0,995$ y $p=0,998$ respectivamente).

Discusión

Este estudio reporta por primera vez la frecuencia de alelos y genotipos tipo VNTRs de 40 bp en la región UTR 3' del gen DAT1 en una muestra de estudiantes universitarios con bajos niveles de depresión y ansiedad de una universidad privada de Cali.

Los alelos 10R y 9R fueron los más frecuentes en los sujetos estudiados, resultado similar al reportado en otras poblaciones adultas latinoamericanas como México (10R: 0,85; 9R: 0,15)⁵, Chile (10R: 0,74; 9R: 0,23)²⁷, Brasil (10R: 0,70; 9R: 0,26)²⁸ y en niños del centro de Colombia (10R: 0,78; 9R: 0,19)²⁹. En contraste, la frecuencia del alelo 10R en la población de estudio fue menor a lo reportado en poblaciones indígenas colombianas, en las cuales la frecuencia del alelo 10R oscila entre 0,95 y 1⁴, lo cual podría indicar que la muestra estudiada presenta una mayor variabilidad genética del VNTR DAT-1 asociada con el mestizaje de la población de origen.

Los alelos que presentaron baja frecuencia (0,01) en los sujetos estudiados fueron el de 6R y 11R. La presencia del alelo 11R se ha reportado con una frecuencia de 0,01 en población adulta sana de Rusia⁴, pacientes italianos con esquizofrenia³⁰ y niños colombianos²⁹ e ingleses³¹ con déficit de atención. Respecto al alelo 6R, este se ha registrado en Oriente Medio con una frecuencia de 0,018⁵. En todas las poblaciones reportadas al igual que en nuestro estudio, se encontró que las frecuencias genotípicas de los VNTR de DAT1 se encuentran en un equilibrio Hardy Weinberg, es decir, que la variación de esta región es constante de una generación a la siguiente gracias a un apareamiento aleatorio³².

Las frecuencias para los alelos 10R (0,75) y 9R (0,23) obtenidas en nuestra población de jóvenes con bajos niveles de depresión y ansiedad son muy similares a las encontradas en pacientes alemanes ($n=190$, edad=46 años) con síntomas depresivos, en donde los pacientes que portaban el alelo 10R (0,73) tuvieron una mejor respuesta (52 %) a tratamientos farmacológicos con antidepresivos que los pacientes portadores del genotipo 9R/9R (35 %)⁹. Asimismo, en una muestra de hombres rusos ($n=657$, edad=25-64 años) con antecedentes de ansiedad y depresión se observó que el alelo 10R de DAT1 (0,74) fue más frecuente entre hombres con un nivel severo de ansiedad, mientras que el alelo 9R (0,22) fue significativamente mayor en el grupo de hombres con

depresión y agotamiento vital, sugiriendo que la presencia de estos alelos aumenta la posibilidad de presentar estos trastornos⁸. En contraste, Saung et al. (2014)¹⁴ no encontraron asociación entre el VNTR de 9R y 10R con el trastorno generalizado de ansiedad y depresión en pacientes que fueron tratados con el antidepresivo venlafaxina (n=156, edad=18-20 años). Estos resultados divergentes

han llevado a proponer que los VNTR de la región UTR 3' de DAT1 no son los únicos determinantes de la expresión de este transportador de dopamina. Otras variantes en esta región génica como haplotipos con variantes tipo SNP ubicadas en el promotor y los intrones 1, 9 y 14 podrían estar contribuyendo al desarrollo de estas patologías psiquiátricas³³.

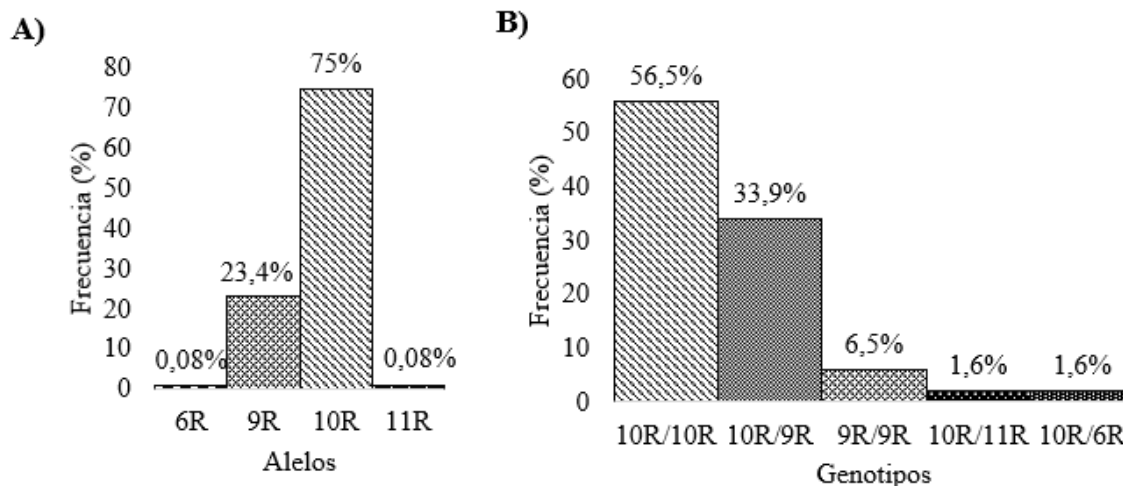


Figura 2. Distribución de los VNTR UTR 3' del gen DAT1 en los 62 sujetos estudiados. A) Frecuencias de los cuatro alelos encontrados, siendo el más frecuente el alelo de 10 repeticiones. B) Frecuencias de los genotipos observados, destacando el genotipo homocigoto 10R y heterocigoto con el alelo 9R.

Fuente: autores

La etiología de los trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad es compleja y se deben tener en cuenta diferentes factores ambientales y genéticos que pueden determinar su presencia en la población³⁴, el VNTR del gen DAT1 es solo una de las variantes genéticas descritas (DRD4, BDNF, ACE, SERT, HTR2A, MTHFR, SLC6A4, TH, MAOA, FKBP5, CRHR1, COMT y CREB1)³⁴⁻³⁷ que se han asociado con el trastorno de depresión y ansiedad. Por lo tanto, el efecto de los polimorfismos de este gen debe ser considerado junto con otras variantes (VNTR o SNP) localizadas en regiones codificantes y reguladoras de genes relacionados con el sistema dopaminérgico.

Este estudio tuvo como limitaciones un tamaño de muestra pequeño, lo que puede afectar la precisión de la estimación de las frecuencias alélicas. Asimismo, dado que la muestra fueron estudiantes universitarios, puede que no sea representativa de la ciudad de Cali. Además, no se contó con un grupo

control que presentara síntomas de depresión y ansiedad. Por otro lado, este estudio, aunque fue transversal, no tuvo seguimiento de los niveles de depresión y ansiedad de los participantes, así como tampoco consideró los antecedentes psiquiátricos o una evaluación por psiquiatría o neuropsicología para confirmar los resultados en las escalas de Beck, las cuales se aplicaron como autopercepción de síntomas de ansiedad y depresión. No obstante, como fortaleza, este es el primer estudio en reportar frecuencias de los VNTR del gen SLC6A3A, en una muestra universitaria de Cali.

Conclusiones

En la muestra estudiada se encontró que los VNTR de la región UTR 3' de DAT1, en estudiantes universitarios con bajos niveles de depresión y ansiedad de Cali, presentan frecuencias similares a las reportadas en otras poblaciones latinoamericanas y poblaciones con síntomas de ansiedad y depresión.

Si bien las variantes alélicas más frecuentes fueron los alelos 9R y 10R, los cuales se han asociado con trastornos de depresión y ansiedad en otras poblaciones, aún no es muy clara la participación de estas variantes en el desarrollo de estos trastornos. Por otro lado, las variantes menos frecuentes fueron las de 6R y 11R, alelos que pueden estar en nuestra muestra producto del mestizaje con poblaciones europeas y asiáticas. Las frecuencias reportadas podrían ser de utilidad para diseñar futuros estudios que investiguen asociaciones genéticas de los VNTR UTR3' de DAT1 con diferentes condiciones relacionadas con el sistema dopaminérgico en población universitaria colombiana.

Referencias Bibliográficas

- McHugh PC, Buckley DA. The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases. *Vitam Horm.* 2015;98:339–369.
- Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomed.* 2000;11(1):39–60.
- Kawarai T, Kawakami H, Yamamura Y, Nakamura S. Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. *Gene.* 1997;195(1):11-18.
- Mitchell RJ, Howlett S, Earl L, White NG, McComb J, Schanfield MS, et al. Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations. *Hum Biol.* 2000;72(2):295–304.
- Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Biol Psychiatry.* 1999;46(2):151–160.
- VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet.* 2005;6:55.
- Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, Li Y, Mordekar SR, Jardine P, et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1595-603.
- Gafarov VV, Gromova EA, Maksimov VN, Gagulin I V, Gafarova AV. Association of personal anxiety with dopamine receptor D4 (DRD4), DAT genes polymorphism. En: Kalinin V, Hocaoglu C y Shafizan M. *Anxiety Disorders - The New Achievements.* IntechOpen; 2021.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Sasse J, Bauer M, Roots I, Brockmüller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. *Pharmacogenomics J.* 2007;(1):48–55.
- Gadow KD, Roohi J, DeVincent CJ, Hatchwell E. Association of ADHD, tics, and anxiety with dopamine transporter (DAT1) genotype in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008;49(12):1331-1338.
- Estados Unidos de América. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud. *Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales.* Institutional Repository for Information Sharing; 2017.
- Gómez C, de Santacruz C, Rodríguez MN, Rodríguez V, Tamayo N, Matallana D, et al. Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. Protocolo del estudio. *Rev Colomb de Psiquiat.* 2016;45(1):2–8.
- Sanabria JP, Useche B, Ochoa PP, Rojas DF, Mateo C, Carmona M, et al. Social Inequities in the Impact of COVID-19 Lockdown Measures on the Mental Health of a Large Sample of the Colombian Population (PSY-COVID Study). *J Clin Med.* 2021 ;10(22):5297.
- Saung WT, Narasimhan S, Lohoff FW. Lack of influence of DAT1 and DRD2 gene variants on antidepressant response in generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(4):316-21.
- Londoño NH, Calle LC, Rojas ZB. Depresión y ansiedad en estudiantes que ingresan a la universidad y factores de estrés asociados. *Rev. Psicol. Saúde.* 2021;13(4):121–138.
- Saenz J, Perdígón A, Vázquez C. Adaptación española del inventario para la depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clin Salud.* 2003;14(3):249–280.
- Maldonado N, Castro R, Cardona P. Propiedades psicométricas del Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) en población universitaria colombiana. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2021.08.007>
- Sanz J, Frédérique V, Guía E, Hernández A. *Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)* [Internet]. Madrid: Consejo general de Colegios Oficiales de Psicólogos; 2011. Available from: <https://www.>

- cop.es/uploads/PDF/2013/BAI.pdf
19. Cabrera E, Charry SA, Astaiza G. Asociación entre depresión, ansiedad, estrés y lugar de origen (migración interna-no migración) en estudiantes universitarios. *Psicología y Salud*. 2023;33(2):477-86.
 20. Erazo MI, Jiménez MDC. Dimensiones psicopatológicas en estudiantes universitarios. *CES PSICO*. 2012;5(1):65-76.
 21. Klimenko O, Hernández N, Álvarez JL, Paniagua KY. La ansiedad y su relación con las estrategias de afrontamiento en una muestra de universitarios en el marco de la pandemia de COVID-19. *Psicoespacios*. 2023;17(30):1-18.
 22. Salazar IC, Varela MT, Lema LF, Tamayo JA, Duarte C. Evaluación de las conductas de salud en jóvenes universitarios. *Rev Salud Pública*. 2010;12(4):599-611.
 23. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and Linkage of the Dopamine Transporter Gene and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children: Heterogeneity owing to Diagnostic Subtype and Severity. *Am J Hum Genet*. 1998;63(6):1767-76.
 24. Graffelman J, Weir BS. Multi-allelic exact tests for Hardy-Weinberg equilibrium that account for gender. *Mol Ecol Resour*. 2018;18(3):461-73.
 25. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Tac Sanit*. 2005;19(4):333-341.
 26. Team, R. C. R: a language and environment for statistical computing. R proyect. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gbif.org/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
 27. Veyra SG, Moraga MV, Henríquez BH, Aboitz DF, Rothhammer EF. Distribución de alelos de los genes DRD4 y DAT1 del sistema dopaminérgico en la población mixta de Santiago de Chile. *Rev Med Chil*. 2003;131(2):135-143.
 28. Silva MA, Cordeiro Q, Miracca EC, Guindalini C, Vallada H. Distribucion de alelos del polimorfismo VNTR en la región 3' no codificante del gen del DAT1 (SLC6A3) en São Paulo/Brasil y su importancia para los estudios genéticos de los trastornos neuropsiquiátricos en poblaciones mixtas. *Rev Med Chil*. 2005;133(11):1392-1393.
 29. Ortega J, Arboleda CE, Morales L, Benítez BA, Beltrán D, Izquierdo Á, et al. Estudio de variantes de los genes BDNF, COMT, DAT1 y SERT en niños colombianos con déficit de atención. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(4):222-228.
 30. Persico AM, Macciardi F. Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1997;74(1):53-57.
 31. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, et al. A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2000;5(5):523-530.
 32. Mayo O. A Century of Hardy-Weinberg Equilibrium. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(3):249-256.
 33. Greenwood TA, Kelsoe JR. Promoter and intronic variants affect the transcriptional regulation of the human dopamine transporter gene. *Genomics*. 2003;82(5):511-520.
 34. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;231:1-18.
 35. Gururajan A, Cryan JF, Dinan TG. Chapter 26 - Molecular biomarkers in depression: Toward personalized psychiatric treatment. In: Baune BT, editor. *Personalized Psychiatry*. San Diego: Academic Press; 2020. p. 319-338.
 36. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*. 2004;42:109-123.
 37. López-León S, Janssens ACJW, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(8):772-785.