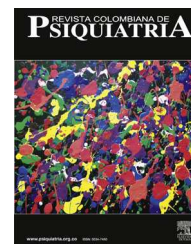


REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

El papel del gen del transportador de serotonina en los trastornos de la conducta alimentaria



Sandra Hernández-Muñoz y Beatriz Camarena-Medellín*

Departamento de Genética Psiquiátrica, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México, D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de septiembre de 2013

Aceptado el 9 de agosto de 2014

On-line el 3 de octubre de 2014

Palabras clave:

5-HTTLPR

Polimorfismo

Anorexia nerviosa

Bulimia nerviosa

Serotonina

Gen

R E S U M E N

Introducción: Al sistema serotoninérgico se lo ha implicado en la regulación del estado de ánimo y en la conducta alimentaria, por lo que el gen del transportador de serotonina (SLC6A4) es un buen candidato para el desarrollo de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). La mayoría de los estudios genéticos en los TCA se han centrado principalmente en un polimorfismo, el denominado 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

Objetivo: Realizar una revisión de los estudios de asociación entre el 5-HTTLPR y los TCA, como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastornos alimentarios no especificados.

Método: Se realizó una búsqueda en MEDLINE, ISI y PubMed de las palabras clave «transportador de serotonina» y «TCA».

Conclusiones: Según la revisión de 37 artículos originales, la variante S del 5-HTTLPR es un factor de riesgo de anorexia nerviosa. Además, se encontró asociación entre el alelo S y el índice de masa corporal, impulsividad, ansiedad, depresión y el tiempo de evolución en TCA. Sin embargo, en bulimia nerviosa no se reporta asociación con las variantes del 5-HTTLPR.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of Serotonin Transporter Gene in Eating Disorders

A B S T R A C T

Background: The serotoninergic system has been implicated in mood and appetite regulation, and the serotonin transporter gene (SLC6A4) is a commonly studied candidate gene for eating disorders. However, most studies have focused on a single polymorphism (5-HTTLPR) in SLC6A4.

Objective: We present the studies published on the association between eating disorders (ED) and 5-HTTLPR polymorphism in anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), and eating disorders not otherwise specified (EDNOS).

Method: Search of databases: MEDLINE, ISI, and PubMed for SLC6A4 and ED.

Keywords:

5-HTTLPR

Polymorphism

Anorexia nervosa

Bulimia nervosa

Serotonin

Gene

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: camare@imp.edu.mx (B. Camarena-Medellín).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2014.08.003>

0034-7450/© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusions: From a review of 37 original articles, it was suggested that carriers of S allele is a risk factor for eating disorders, especially for AN. However, BN did not show any association. Also, BMI, impulsivity, anxiety, depression, and age of onset have been associated with S allele in ED patients.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos de la ingesta y los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se definen como afecciones en que los patrones de consumo de alimentos se ven muy alterados y frecuentemente tienen consecuencias graves en el estado de salud física y mental de quienes los padecen. Los TCA se dividen principalmente en: anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN) y trastorno por atracón (TA). Cuando los elementos sintomáticos no son suficientes para integrar los diagnósticos mencionados, se incluyen como trastornos de la conducta alimentaria no especificados (TANE). La AN se caracteriza por el miedo intenso de los pacientes a ganar peso o a convertirse en obesos y la alteración de la percepción del peso o la silueta corporales; se dividen en dos subtipos: el restrictivo (ANR) y el compulsivo/purgativo (ANCP). La BN se caracteriza por episodios de atracones en que se ingieren cantidades abundantes de comida y se experimenta paralelamente la sensación de pérdida del control; estos episodios se siguen de conductas compensatorias, a diferencia del TA, en el que se producen atracones en ausencia de conductas compensatorias¹.

Según la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México, la población mayor de 18 años mostró una prevalencia de BN del 0,6% de los varones y el 1,8% de las mujeres². Estudios en Estados Unidos y Europa reportan que el riesgo de sufrir AN es de un 0,5-1%; el de BN, de un 1-2% en poblaciones jóvenes, y el de TANE, de un 4,1-5,17%³⁻⁵. En la ciudad de México, se ha observado que las mujeres presentan un riesgo del 2,8% y que ha habido un incremento de este padecimiento en los últimos años⁶. Hasta la fecha, se desconoce la causa etiológica de estos trastornos; sin embargo, se ha propuesto que son multifactoriales, y en su desarrollo participan factores sociales, psicológicos y biológicos. Entre los factores biológicos, se han descrito alteraciones de las funciones fisiológicas y mecanismos encargados de la ingesta alimentaria, tales como el sistema serotoninérgico.

Serotonina y los TCA

La serotonina es una amina aromática⁷, la cual en humanos se sintetiza básicamente en dos zonas: central, en los núcleos localizados en el tallo cerebral, y periférica, en el sistema gastrointestinal. En el sistema nervioso central, la serotonina regula procesos de los ciclos sueño-vigilia, el apetito y la saciedad, la manifestación de náusea, la ansiedad, las emociones y los estados depresivos y de agresividad⁸. En áreas periféricas participa en procesos fisiológicos como el control de la motilidad, la secreción y la absorción epitelial intestinal⁹.

Según los estudios realizados en modelos animales, la serotonina, inyectada tanto periférica como centralmente en el núcleo paraventricular, suprime la ingesta de alimentos¹⁰, por lo cual se ha señalado que se encuentra involucrado en los trastornos alimentarios. Del mismo modo, los estudios clínicos también han respaldado la hipótesis sobre una disfunción en el sistema serotoninérgico, a partir de datos que muestran la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de los TCA¹¹⁻¹⁵, los datos que reportan alteraciones en la concentración plasmática de serotonina que podría estar relacionada con la sensación de saciedad, el control de los impulsos y el estado de ánimo de los pacientes con TCA. La disponibilidad de serotonina es clave en la regulación de la respuesta serotoninérgica en cualquier órgano; esta respuesta culmina cuando el 5-HT es extraído del espacio intersticial gracias a su recaptación por un transportador selectivo expresado en neuronas o en las plaquetas, llamado transportador de serotonina. El papel fundamental del transportador de serotonina en la actividad serotoninérgica ha causado que sea una molécula muy estudiada.

El transportador de serotonina (5-HTT)

Se encarga del transporte activo de serotonina al interior de la neurona; en el cerebro está situado en la membrana presináptica de las terminales nerviosas como las dendríticas y los núcleos de rafe en la base del cerebro. Esta molécula produce la eliminación y el reciclaje de la serotonina liberada tras la estimulación neuronal, por lo que tiene un papel principal en la regulación homeostática de la magnitud, la duración y la distribución espacial de las señales que alcanzan los receptores serotoninérgicos¹⁶.

El transportador de serotonina es codificado por el gen SLC6A4, el cual se localiza en el cromosoma 17q11.1-q12¹⁷. El gen consta de 14 exones que se extienden a lo largo de 31 kb y codifica una proteína de 630 aminoácidos^{18,19}. Se han identificado diversos polimorfismos, de los cuales el más estudiado es uno funcional situado en la región promotora, una región rica en guanina y citocina denominada 5-HTTLPR (*serotonin transporter linked polymorphic region*). Esta se caracteriza por la inserción/deleción de un fragmento de 44 pb que presenta dos variantes alélicas, una larga (*large* [L]) y una corta (*short* [S])²⁰. Estudios de transfección en células linfoblastoides han reportado que portadores de la variante L presentan un aumento de la actividad transcripcional y captación basal de 5-HT *in vitro*, en comparación con las células portadoras de la variante S del 5-HTTLPR^{21,22}. Por lo anterior, se ha indicado que dicho polimorfismo tiene la propiedad de modular la capacidad de recaptar serotonina, por lo que podría estar asociada con las alteraciones reportadas en pacientes con TCA.

Estudios de asociación en TCA

Los estudios de asociación genética se utilizan ampliamente al abordar el estudio de las enfermedades complejas. Entre otras ventajas que tiene esta metodología, son menos costosos, es más fácil obtener las muestras de comparación y se puede detectar genes con un efecto pequeño en la enfermedad. En los estudios de asociación se eligen genes con base en su posible papel dentro de la enfermedad y se los denomina «genes candidatos». En los estudios de asociación existen dos principales tipos de diseño: de casos y controles y estudios basados en familias (tríos: padres y paciente)^{23,24}. En los estudios de casos y controles, se comparan las frecuencias alélicas entre el grupo de pacientes y el grupo de controles sanos. En los estudios de asociación basada en familias, es una prueba del desequilibrio de la transmisión (TDT), y se analiza la transmisión del alelo de riesgo de los padres al sujeto afectado, lo que elimina la posibilidad de falsas asociaciones por problemas de estratificación poblacional.

Dado el papel que desempeña el transportador de serotonina en la modulación de la conducta alimentaria, en este trabajo se realizó una revisión de los estudios genéticos sobre el 5-HTTLPR y los TCA reportados hasta la fecha.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de los estudios de asociación entre el gen SLC6A4 y los TCA durante el periodo 1997-2012 de las páginas oficiales de MEDLINE, ISI y PubMed, usando la combinación de las palabras: *eating disorders*, 5-HTTLPR, EDNOS, AN, BN, SLC6A4, *association*, *case-control*, *family association study*, *short allele*, *long allele*, *serotonin*, *trait*, *phenotypes*.

La revisión de los artículos se hizo de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: a) artículos que utilizaran como metodología estudios de asociación; b) que tuvieran el diagnóstico principal de TCA según el DMS vigente; c) que contaran con resultados genéticos del 5-HTTLPR; d) que fueran artículos originales, y e) artículos escritos en inglés y español publicados en revistas indexadas.

Los criterios de exclusión fueron: a) que no tuviera el diagnóstico principal de TCA, y b) no presentara resultados del 5-HTTLPR.

Los autores de esta revisión leyeron y seleccionaron todos los artículos, tomando en cuenta el impacto de sus contribuciones al campo de estudio y su accesibilidad. Se seleccionó un total de 61 artículos, correspondientes a 20 artículos de revisión, 4 capítulos de libros y 37 reportes de investigación original.

Resultados

Una vez recopilada la información, se muestran los resultados según el tipo de metodología utilizada en los estudios. Principalmente se presentan los de asociación basada en familias y de casos y controles en TCA; se incluyó en menor relevancia los estudios farmacogenéticos y metanálisis.

Se encontraron tres estudios realizados en AN que utilizaron la metodología de asociación basada en familias^{21,25,26}

y solo un trabajo reportó mayor transmisión del alelo S en familias con AN (tabla 1). No se encontraron artículos de investigación en estudios de asociación en BN y el 5-HTTLPR.

Con respecto a los estudios de casos y controles realizados entre 5-HTTLPR y AN, se ha reportado asociación positiva con el polimorfismo 5-HTTLPR; estos estudios indican que el gen SLC6A4 podría estar asociado con la etiología de la AN^{27,28}; otros hallazgos no reportan asociación entre las variantes del 5-HTTLPR y la AN^{29,30}. Por lo anterior, se ha señalado que otros genes del sistema serotoninérgico podrían ejercer influencia en los síntomas de los pacientes con TCA³¹.

El primer estudio que observó asociación significativa entre la variante S y la BN fue en población caucásica, y halló que los pacientes portadores de dos copias del alelo corto presentan un riesgo de BN 7 veces mayor³². En otro estudio, además del 5-HTTLPR, se analizó el *variable number tandem repeat* (VNTR) del intrón 2 en pacientes con BN y antecedentes de AN³³. Sin embargo, otros encontraron asociación con la variante L en el subtipo BNP y TCA^{34,35}, y en otros estudios realizados en población asiática y caucásica, no se reportó asociación con ninguna de las variantes del 5-HTTLPR y BN^{28,36,37} (tabla 2).

Estudios farmacogenéticos en TCA han mostrado que los portadores del alelo S en BN tienen mayor probabilidad de no obtener buena respuesta al tratamiento con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)³⁸; otro estudio reportó que los portadores de la variante S-5HTTLPR presentaban bajas concentraciones de paroxetina medida en sangre de pacientes con BN³⁹. Asimismo se reportó que los sujetos con BN y TANE 3 y 4 y portadores del alelo S presentaban una reducción de la frecuencia de purgas y episodios de atracones a los 8 meses de tratamiento con ISRS⁴⁰. Sin embargo, otro grupo no reporta asociación entre las variantes del 5-HTTLPR y la respuesta al tratamiento con cuatro tipos de ISRS⁴¹. Los autores de una revisión indican que los pacientes con AN no respondedores al tratamiento con ISRS están asociados con la variante S del 5HTTLPR⁴².

El 5-HTTLPR se ha asociado con algunas características clínicas de pacientes con AN y BN; por ejemplo, se ha mostrado asociación entre tener la variante S, el índice de masa corporal (IMC)^{27,34,38} y la edad de inicio del trastorno²⁸; respecto a características psicopatológicas y de personalidad, se reportó una mayor calificación en evitación del daño del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) de Cloninger, abuso de sustancias^{34,43,47}, pulsión por la delgadez, bulimia, perfeccionismo e insatisfacción corporal del Inventario de Trastornos Alimentarios (EDI-2)^{35,46,49}, historia de abuso sexual^{35,44,45,48}, ansiedad y depresión^{33,34,40,53}, apego inseguro y rasgos de trastorno límite de personalidad (TLP)³⁹, conductas de atracón y purgas³⁸ y conductas impulsivas^{40,50-52}.

Los estudios de interacción gen-ambiente, como el que se realizó en gemelos dicigóticos con AN y la interacción del polimorfismo 5-HTTLPR, han reportado asociación entre la interacción de un medio ambiente no compartido (problemas personales) y la variante S-5HTTLPR⁵⁴; otro estudio reportó interacción entre la variante S y un apego inseguro en pacientes con BN que presentaban antecedentes de abuso físico y sexual durante la infancia⁵⁵. En otro estudio se reportó asociación de interacción en pacientes con TCA entre conductas de automutilación e intentos suicidas y la variante L-5HTTLPR⁵⁶.

Tabla 1 – Estudios de asociación basados en familias entre el 5-HTTLPR y los trastornos de la conducta alimentaria

Autores	Población	Muestra	Resultados
Hinney et al ²¹ (1997)	Caucásica	Familias tipo trío con AN, n = 55	Sin asociación en AN ($p = 0,90$); no significativo al analizar IMC y edad de inicio
Urwin et al ²⁵ (2003)	Caucásica	Familias tipo trío con AN, n = 106	Sin asociación ($p = 0,92$)
Urwin et al ²⁶ (2005)	Caucásica y asiática	Familias tipo trío con AN, n = 114	Se reportó interacción entre MAO-A VNTR y S-5-HTTLPR en familias con ANR ($p = 0,006$)

AN: anorexia nerviosa; ANR: AN restrictiva; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 – Estudios de asociación de casos y controles entre el 5-HTTLPR y los trastornos de la conducta alimentaria

Autores	Población	Muestra	Resultados
Fumeron et al ²⁷ (2001)	Caucásicos	AN, n = 67; controles, n = 148	Asociación del S por genotipos ($p = 0,027$) y alelos ($p = 0,024$)
Mashuita et al ²⁸ (2004)	Asiática	AN, n = 77; BN, n = 118; controles, n = 290	Asociación por genotipos y alelos ($p = 0,02$ y $p = 0,005$)
Sundaramurthy et al ²⁹ (2000)	Caucásica	AN, n = 138; controles, n = 90	Mayor frecuencia de S ($p = 0,128$)
Rybakowski et al ³⁰ (2006)	Caucásica	AN, n = 132; controles, n = 93	Sin asociación con 5HTTLPR
Kiezebrink et al ³¹ (2010)	Caucásica	AN, n = 226; controles, n = 678	No se encontró diferencia significativa ($p > 0,05$)
Di Bella et al ³² (2000)	Caucásica	AN, n = 112; BN, n = 50; controles, n = 120	Asociación por genotipos y alelos con S en BN ($p = 0,0001$ y $p = 0,001$); no se encontraron en equilibrio HW
Lauzurica et al ³³ (2003)	Caucásica	BN, n = 102; controles, n = 99	Asociación con el haplotipo SS-10/12 ($p = 0,02$)
Monteleone et al ³⁴ (2006)	Caucásica	BN, n = 125; controles, n = 94	Asociación con el alelo L ($p = 0,01$)
Steiger et al ³⁵ (2009)	Caucásica	AN, n = 17; BN, n = 108; TANE, n = 60	Asociación entre genotipo LL ($p = 0,028$) y síndrome bulímico
De Luca et al ³⁶ (2003)	Caucásica	BN, n = 127; controles, n = 127	Sin significación ($p > 0,05$) en ambas poblaciones
Akkermann et al ³⁷ (2010)	Caucásica	BN, n = 8; BED, n = 10; TANE, n = 21	Sin significación por diagnóstico; los portadores de S presentaban mayor calificación en la subescala bulimia del EDI-2 ($p = 0,03$)

AN: anorexia nerviosa; BN: bulimia nerviosa; EDI-2: inventario de trastornos alimentarios versión 2; HW: Hardy-Weinberg; TANE: trastornos alimentarios no especificados.

En dos estudios se reportó asociación entre la variante S y una mayor gravedad de síntomas depresivos y conductas bulímicas en adolescentes evaluados durante un periodo de 6 meses^{57,58}.

Recientemente se han realizado tres metanálisis de los estudios de asociación entre el 5-HTTLPR y los TCA, y ha hallado asociación entre la variante S y la AN⁵⁹⁻⁶¹. El tercer metanálisis fue entre el 5-HTTLPR y la BN, pero reportó incongruencias en los resultados con BN; el autor señala que falta realizar más estudios de BN con muestras de mayor tamaño para obtener resultados coherentes.

Conclusiones

La literatura revisada indica que el polimorfismo 5-HTTLPR tiene la propiedad de modular la capacidad de recaptar serotonina, por lo que podría estar asociado con las alteraciones en pacientes con TCA.

Cinco estudios de asociación indican que la variante S-5HTTLPR se encuentra asociada con la etiología de la AN. Sin embargo, hay incongruencias entre los estudios realizados en BN: un estudio reportó asociación con la variante S y dos estudios encontraron asociación con la variante L. Según

estos resultados, se señala que el 5-HTTLPR no se encuentra asociado a BN; pero resulta importante analizarlo en otras poblaciones con BN para llegar a alguna conclusión. Además, resulta importante que se analicen otras variantes del gen para tener un panorama más completo sobre el papel del SLC6A4 en el desarrollo de los TCA.

Con respecto a los estudios de asociación entre rasgos psicopatológicos y la variante S, son más firmes los resultados relacionados con impulsividad, bulimia, pulsión por la delgadez, depresión, ansiedad y evitación del daño en pacientes con BN, lo cual indicaría que dicha variante podría estar participando como un gen modulador de esos tipos de síntomas y no directamente en la etiología del trastorno.

Implicaciones de los estudios de asociación

Este tipo de estudios proporciona información sobre marcadores genéticos relacionados con el riesgo de padecer la enfermedad, que explica un pequeño porcentaje de la hereditabilidad atribuida a los TCA. Lo anterior no quiere decir que sus hallazgos no puedan ser útiles, ya que proporcionan información para comprender los mecanismos presentes en el desarrollo de la enfermedad o generar nuevas hipótesis sobre su origen.

Con el avance en las tecnologías de genotipificación a gran escala y el aumento en el número de polimorfismos analizados, los estudios del genoma completo (*genome-wide association studies* [GWAS]) que permiten analizar sistemáticamente la mayor parte de la variabilidad común de cada muestra resultan particularmente útiles para el estudio genético de las enfermedades psiquiátricas, cuya fisiopatología todavía no se conoce.

Identificando genes de riesgo asociados a endofenotipos en los TCA, se podrá encontrar información sobre sistemas neurales específicos, asociados con los diversos patrones de comportamiento de los pacientes dentro del espectro patológico de los TCA.

Direcciones futuras

Existe una estrategia complementaria a los estudios de asociación, la identificación de variantes raras de susceptibilidad a enfermedades comunes^{62,63}. En este tipo de estrategia se propone identificar mutaciones o variantes poco comunes (frecuencia < 1%), identificadas en familias o casos concretos, que podrían ser origen de la susceptibilidad a enfermedades complejas como los TCA. Este tipo de estrategia permitirá identificar variantes raras que pudieran estar interactuando con las variantes comunes como el 5-HTTLPR y tener efecto en la manifestación de los TCA.

En los próximos estudios de asociación se deberá obtener tamaños muestrales más grandes, evitar problemas de estratificación poblacional e incluir diversos polimorfismos de cada gen con el propósito de evitar falsos positivos y que los resultados sean más consistentes. Con tamaños de muestra más grandes, participando en consorcios multicéntricos en TCA, se podrá identificar marcadores genéticos de riesgo de TCA que sean informativos en diferentes etnias.

Estos hallazgos no solo permitirían establecer un diagnóstico genético más adecuado, sino que pueden proporcionar un mejor asesoramiento genético y también abren prometedoras perspectivas para un tratamiento más individualizado de los TCA.

Financiación

El presente estudio fue financiado por el Instituto Científico Pfizer 2006, México; CONACyT Proyecto 52272; financiamiento a proyectos de investigación del INPRF, y ICyTDF Proyecto DGC-279-2008.

Conflicto de intereses

Los autores del presente trabajo declaramos no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. (DSM-5). Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Medina-Mora IME, Borges G, Lara-Muñoz C, Benjel C, Blanco-ames J, Fleiz-Bautista C, et al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*. 2003;26:1-16.
3. Rojo L, Livianos L, Coesa L, García A, Domínguez A, Rodrigo G, et al. Epidemiology and risk factors of eating disorders: a two-stage epidemiology study in a Spanish population aged 12-18 years. *Int J Eat Disord*. 2003;34:281-91.
4. Pérez-Gaspar M, Gual P, De Irala-Estevez J, Martínez-González MA, Lahortiga F, Cervera S. Prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria en los adolescentes navarros. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:481-6.
5. Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders Among US Children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75-81.
6. Unikel C, Bojorguez L, Villatoro J, Fleiz C, Medina ME. Conductas alimentarias de riesgo en población estudiantil del Distrito Federal: tendencias 1997-2003. *Rev Invest Clin*. 2006;58:15-27.
7. Erspamer V, Asero B. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*. 1952;169:800-1.
8. Jørgensen H. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull*. 2007;54:266-88.
9. Levin MM, Buznikov G, Lauder J. Of minds and embryos: left-right asymmetry and the serotonergic controls of pre-neural morphogenesis. *Dev Neurosci*. 2006;28: 171-85.
10. Guyton CA. Tratado de fisiología médica. 7.a ed. México: Interamericana; 2004. p. 777-9.
11. Halford JC, Blundell JE. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med*. 2000;32:222-32.
12. Kaye W, Ebert M, Raleigh M, Lake R. Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:350-5.
13. Kaye W, Gendall K, Strober M. Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1998;44:825-38.
14. Kaye W, Fudge J, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Neurosci*. 2009;10:573-84.
15. Walter H, Toshihiko N, Theodore E, Weltzin L, Hsu G, Sokol M, et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2001;49:644-52.
16. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorder and pharmacogenetics. *Mol Interv*. 2004;4:109-23.
17. Ramamoorthy S, Bauman A, Moore K, Han H, Yan Feng T, Chang AS, et al. Antidepressant- and cocaine sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:2542-6.
18. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy D, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm*. 1994;95:157-62.
19. Gelernter J, Pakstis AJ, Kidds KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. *Hum Genet*. 1995;95:677-80.
20. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Rieder P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;6:2621-4.
21. Hinney A, Barth N, Ziegler A, Prittwitz V, Hamann A, Hennighausen K, et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci*. 1997;6:PL295-303.
22. Hu X, Lipsky R, Zhu G, Akhtar L, Taubman J, Greenberg B, et al. Serotonin transporter promoter gain of function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorders. *Am J Hum Genet*. 2006;78:815-26.

23. Hopper JL, Bishop DT, Easton DF. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet*. 2005;366:397-406.
24. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic epidemiology 3: Genetic association studies. *Lancet*. 2005;366:1121-31.
25. Urwin RE, Bennetts, Wilcken B, Beumont PJV, Russell JD, Nunn KP. Investigation of epistasis between the serotonin transporter and norepinephrine transporter genes in anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacol*. 2003;28:1351-5.
26. Urwin RE, Patrick KN. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:370-5.
27. Fumeron F, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Rigaud D. Association of a functional 5HT transporter gene polymorphism with anorexia nervosa and food intake. *Mol Psychiatry*. 2001;6:9-10.
28. Mashuita S, Suzuki K, Murayama M, Nishiguchi N, Hishimoto A, Takeda A, et al. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *Am J Med Gen*. 2004;128B:114-7.
29. Sundaramurthy D, Pieri LF, Gape H, Markham AF, Campbell DA. Analysis of the serotonin transporter gene linked. *Am J Med Genet*. 2000;96:53-5.
30. Rybakowski F, Slopiana A, Dmitrzak-Weglarz M, Czerski P, Rajewska A, Hauser J. The 5-HT2A -1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study. *Neuropsychobiol*. 2006;53:33-9.
31. Kiezebrink K, Mann ET, Bujac SR, Stubbins MJ, Campbell DA, Blundell JE. Evidence of complex involvement of serotoninergic genes with restrictive and binge purge subtypes of anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:824-33.
32. Di Bella D, Catalano M, Cavallini MC, Riboldi C, Bellodi L. Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia and bulimia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2000;5:233-41.
33. Lauzurica N, Hurtado A, Escartia A, Delgado M, Barrios V, Morandé G, et al. Polymorphisms within the promoter and the intron 2 of the serotonin transporter gene in a population of bulimic patients. *Neurosci Letters*. 2003;352:226-30.
34. Monteleone P, Santonastaso P, Mauri M, Bellodi L, Erzegovesi S, Fuschino A, et al. Investigation of the serotonin transporter regulatory region polymorphism in bulimia nervosa: relationships to harm avoidance, nutritional parameters and psychiatry comorbidity. *Psychosom Med*. 2006;68:99-103.
35. Steiger H, Richardson R, Schmitz N, Joobar R, Israel M, Bruce KR, et al. Association of trait-defined, eating-disorder sub-phenotypes with (biallelic and triallelic) 5-HTTLPR variations. *J Psychiatr Res*. 2009;43:1086-94.
36. De Luca V, Levitan RD, Kaplan AS, Tharma S, Lipson N, Mackenzie B, et al. Serotonin system genes in bulimia nervosa: analysis of two samples from Canada and Italy. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatry Genet*. 2003;122B:93.
37. Akkermann K, Nodquist N, Orelund L, Harro J. Serotonin transporter gene promoter polymorphism affects the severity of binge eating in general population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:111-4.
38. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, Favaro A, Fabrazzo M, Castaldo E, et al. Serotonin transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2005;10:716-8.
39. Steiger H, Joobar R, Israel M, Young S, Know NG, Know M, et al. The 5-HTTLPR polymorphism psychopathologic symptoms, and platelet (3H-) paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord*. 2005;37:57-60.
40. Steiger H, Joobar R, Gauvin L, Bruce KR, Richardson J, Israel M, et al. Serotonin-system polymorphisms (5-HTTLPR and -1438G/A) and responses of patients with bulimic syndromes to multimodal treatments. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1565-71.
41. Erzegovesi S, Riboldi C, Di Bella D, Di Molfetta, Francesca D, Bruna P. Bulimia nervosa 5-HTTLPR polymorphism and treatment response to four SSRIs: A single-blind study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:680-2.
42. Gorwood P. Eating disorders. serotonin transporter polymorphism and potential treatment response. *Am J Pharmacogen*. 2004;4:9-17.
43. Wonderlich SA, Crosby RD, Jorner T, Peterson CB, Bardone-Cone A, Klein M, et al. Personality subtyping and bulimia nervosa: psychopathological and genetic correlates. *Psychol Med*. 2005;36:649-57.
44. Richardson J, Steiger H, Schmitz N, Joobar R, Bruce K, Israel M, et al. Relevance of the 5-HTTLPR polymorphism and childhood abuse to increased psychiatric comorbidity in women with bulimia-spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:981-90.
45. Steiger H, Richardson J, Joobar R, Israel M, Bruce KR, Ying KH, et al. Dissocial behavior the 5-HTTLPR polymorphism and maltreatment in women with bulimic syndromes. *Am J Med Genet B*. 2008;147B:128-30.
46. Frieeling H, Romer KD, Wilhelm J, Hillemecher T, Kornhuber J, De Zwaan M, et al. Association of catecholamine-o-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychiatr Genet*. 2006;16:205-8.
47. Steiger H, Bruce KR, Groleau P. Neural circuits, neurotransmitters, and behavior: serotonin and temperament in bulimic syndromes. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:125-38.
48. Stoltenberg S, Anderson C, Nag P, Anagnopoulos C. Association between the serotonin transporter triallelic genotype and eating problems is moderated by the experience of childhood trauma in women. *Int J Eat Disord*. 2012;45:492-500.
49. Akkerman K, Paaver M, Norquist N, Orelund L, Harro J. Association of 5-HTT gene polymorphism, platelet MAO activity, and drive for thinness in a population based sample of adolescent girls. *Int J Eat Disord*. 2008;41:399-404.
50. Steiger H. Eating disorders and the serotonin connection: state, trait and developmental effects. *J Psych Neurosci*. 2004;29:20-1.
51. Racine S, Culbert KM, Christine L, Klump KL. The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J Psychiatr Res*. 2009;43:1278-86.
52. Steiger H, Koerner N, Engelberg MJ, Israel M, Ng Y, Young SN. Self-destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa. *Psychiatr Res*. 2001;103:15-26.
53. Ribases M, Fernández AF, Gratacos M, Merceder JM, Casasnovas C, Nuñez A, et al. Contribution of the serotoninergic system to anxious and depressive trait that is partially responsible for the phenotypical variability of bulimia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2008;42:50-7.
54. Karwautz AF, Wagner G, Waldherr K, Nader IW, Fernandez-Aranda F, Estivill X, et al. Gene-environment interaction in anorexia nervosa: relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 2011;16:590-2.
55. Steiger H, Richardson J, Joobar R, Gauvin L, Israel M, Bruce K, et al. The 5-HTTLPR polymorphism prior maltreatment and dramatic-erratic personality manifestation in women with bulimic syndromes. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32: 354-62.
56. Steiger H, Fichter M, Bruce K, Joobar R, Badawi G, Richardson J, et al. Molecular-genetic correlates of self harming behavior in eating disordered women: finding from a combined Canadian-German sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:102-6.

57. Castellini G, Ricca V, Lelli L, Bagnoli S, Lucenteforte E. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: a 6-year follow-up study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159B:491-500.
58. Mata J, Gotlib I. 5-HTTLPR moderates the relation between changes in depressive and bulimic symptoms in adolescent girls: a longitudinal study. *Int J Eat Disord.* 2011;44:383-8.
59. Catali R, Rochi D, Bellini M, Serreti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2011;44:191-9.
60. Lee Y, Lin PY. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int J Eat Disord.* 2010;43:498-504.
61. Polsinelli GN, Levitan RN, De Luca V. 5-HTTLPR polymorphism in bulimia nervosa: a multiple-model meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 2012;22:219-25.
62. Manolio T, Collins F, Cox N, Goldstein D, Hindorf L, Hunter D, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461:747-53.
63. Pritchard JK. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases? *Am J Hum Genet.* 2001;69:124-37.