



1 de junio de 2014 | Vol. 15 | Núm. 6 | ISSN 1607 - 6079

ARTÍCULO

MEDICINA PERSONALIZADA EN ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ADICCIONES

Humberto Nicolini y Nuria Lanzagorta

MEDICINA PERSONALIZADA EN ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ADICCIONES

Resumen

El presente trabajo pretende instruir al lector en los diferentes avances que se han llevado a cabo en la genética de las enfermedades psiquiátricas y los trastornos por abuso de sustancias. Se mencionan los datos más recientes y relevantes en diferentes esferas abarcando los hallazgos de la medicina genómica en psiquiatría y adicciones. Concretamente, se discuten las asociaciones genéticas más importantes en las demencias (Alzheimer, corea de Huntington), los trastornos afectivos (depresión, trastorno bipolar), la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, el síndrome de Tourette y la dependencia a sustancias (alcohol, nicotina y otras drogas). El texto abarca las investigaciones que se han llevado a cabo en psiquiatría genética tanto a nivel global como en la población latina. Adicionalmente, se explican conceptos como el endofenotipo y la epigenética, puntos característicos para la comprensión de los padecimientos psiquiátricos y poligénicos. El concepto actual de medicina personalizada señala que la atención médica debe ser predictiva, preventiva, personalizada y participativa, estos puntos se analizan con un enfoque hacia la salud mental. Finalmente, se mencionan las contribuciones de la ciencia en el campo de la farmacogenética en medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central.

“ El fenotipo ha sido el gran debate no resuelto entre la genómica y la conducta, es decir, el resultado del producto de la acción de los genes (genotipo) traducido en variaciones de la conducta, ya sea normal o patológica. ”

Palabras clave: Adicciones, epigenética, genética, medicina personalizada, trastornos psiquiátricos.

PERSONALIZED MEDICINE IN PSYCHIATRIC AND SUBSTANCE USE DISORDERS

Abstract

Metabolic diseases are a major public health and Mexico is one of the countries with the highest prevalence. Recently, have been identified several polymorphisms associated with risk for developing metabolic disorders. Knowledge of the genetic basis of the disease is improving due to technological advances and the ability to raise large collections of patients. It is possible that soon a "metabolic disorders risk" prognostic algorithm will include genetic markers for patient stratification, prediction of disease manifestations and definition of targeted therapy. Currently are being identified polymorphisms that are much more common in individuals with Native American ancestry than in other populations, such as R230C variant in the ABCA1 gene and a haplotype in the SLC16A11 gene, strongly associated with low levels of HDL cholesterol, obesity, and type 2 diabetes. Personalized medicine will continue to improve as the list of number of markers and identification of gene-gene and gene-environment interactions increase. It is clear the urgent need to understand how these polymorphisms change the molecular and cell biology of the metabolism pathways that predispose to the development of the different metabolic diseases.

Keywords: *Metabolic diseases, metabolic syndrome, obesity, diabetes, hypertension, polymorphism, genomic.*

MEDICINA PERSONALIZADA EN ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y ADICCIONES

Introducción

El fenotipo ha sido el gran debate no resuelto entre la genómica y la conducta, es decir, el resultado del producto de la acción de los genes (genotipo) traducido en variaciones de la conducta, ya sea normal o patológica. Además, se ha discutido si las neurociencias definen el fenotipo correctamente (desde la perspectiva biológica), o son los genes de quienes nos ayudaremos para expresar nuevos fenotipos conductuales, aún por descubrir. Al día de hoy esta polémica sigue en pie. Sin embargo, en Psiquiatría y Psicología se han hecho ya importantes aportaciones en la identificación de genes asociados a fenotipos como el trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, trastorno obsesivo compulsivo, adicción a nicotina, Alzheimer y alcoholismo, entre otros.

Por el número de casos estudiados, tal vez el estudio más importante sobre genética psiquiátrica es el de adicción a la nicotina (más de 70,000), seguido por los de Alzheimer y esquizofrenia, en los que se han estudiado más de 30,000 individuos de varios sitios del mundo, incluido México. Lo que hemos aprendido de estos estudios es que sólo con muestras tan grandes es posible detectar genes con un efecto causal discreto en el fenotipo, de modo que para detectar todos los genes que contribuyen en su totalidad al fenotipo (pensando que sea homogéneo), probablemente sea necesario crecer aún más las muestras. Este paradigma hace que todavía se necesiten mayores esfuerzos de colaboración y que verdaderamente representen a todo el mundo. Sin embargo, en ciencia no siempre hay un sano espíritu de cooperación, además que el costo de dichos estudios es muy alto. Adicionalmente, cuando se crecen tanto las muestras, aumenta la preocupación sobre el cuidado en el diagnóstico del fenotipo.

Por otro lado, han surgido *loci* (posiciones fijas en un cromosoma) que están asociados por igual (estadísticamente significativos) en varias patologías. Por ejemplo, los genes CACNA1C, ANKR1, ARC, NMDAR y FMR1 se presentan como parte de la etiología tanto en muestras de pacientes con diagnóstico de autismo, como con déficit de atención, trastornos afectivos y en esquizofrenia (PURCELL *et al.*, 2014; SMOLLER *et al.*, 2013). Estos hallazgos no quieren decir que el fenotipo esté equivocado, sino que probablemente haya rutas neurobiológicas comunes y otras específicas que son las que definen el tipo de la patología.

El epigenoma consiste en un registro de los cambios químicos en el ADN y de las proteínas histonas de un organismo; estos cambios se pueden transmitir a la descendencia de un organismo y pueden dar lugar a cambios en la estructura de la cromatina. El epigenoma se puede alterar dinámicamente por las condiciones ambientales. Los cambios epigenéticos pueden ayudar a determinar si los genes son activados o desactivados y pueden influir en la producción de proteínas en ciertas células, asegurando que sólo se produzca las proteínas necesarias, por ejemplo, las proteínas que promueven el crecimiento del hueso no se producen en las células musculares.

Un tipo común de modificación epigenética se llama metilación. La metilación implica unir pequeñas moléculas llamadas grupos metilo, cada uno compuesto de un átomo de carbono y tres átomos de hidrógeno, a los segmentos de ADN. Cuando se añaden grupos metilo a un gen en particular, ese gen puede ser inactivado o silenciado, y ninguna proteína se puede producir a partir de ese gen. Se sabe que el medio ambiente puede intervenir en estos procesos de metilación, y posiblemente gracias a los estudios en este campo podemos comprender con mayor profundidad los detalles de la interacción genes-medio ambiente de los diferentes fenotipos de las enfermedades mentales.

Los síndromes de Prader-Willi, Angelman y Beckwith-Wiedemann son las enfermedades mejor caracterizadas sobre la metilación del genoma. En el síndrome de Prader-Willi, la falla de la expresión debido a la delección (carencia de un gen) en el cromosoma 15 o metilación anormal en el alelo paterno da origen a esta enfermedad, que se caracteriza por la presencia de obesidad severa, conductas compulsivas e inestabilidad afectiva. Por otro lado, la falta de expresión por delección o metilación anormal del cromosoma 15, materno, da lugar a la enfermedad de Angelman que se caracteriza por crisis epilépticas y episodios de ánimo pueril con ataques de risa o moria (síntoma asociado a una lesión en los lóbulos frontales que se caracteriza por excitación, euforia y humor expansivo). El entendimiento de los mecanismos moleculares y epigenéticos de estas patologías con amplia sintomatología psiquiátrica nos ayudará a comprender mejor la etiopatogenia de parte de los complejos síndromes a los que nos enfrentamos en nuestra especialidad.

Por otro lado, la plasticidad que se tiene que dar durante el desarrollo celular (neuronal), también está mediada en parte por procesos epigenéticos como metilación del ADN y modificación de las histonas, las cuales tienden a modificarse con la edad y favorecer el envejecimiento. Así, las alteraciones en la programación temprana de la expresión de los genes puede ser un riesgo que permanece durante tiempo prolongado en los individuos (por ejemplo al asociarse a estresores importantes como los eventos traumáticos de la vida en etapas tempranas), lo cual ha sido ampliamente demostrado en animales de experimentación (PRENNER *et al.*, 2010). En un gran número de condiciones que afectan al cerebro, se ha visto que estos procesos epigenéticos tienen un papel importante en la etiología como en el autismo, la esquizofrenia y el trastorno bipolar (PETRONIS *et al.*, 2003).

El abordaje multidimensional (genoma y epigenoma), en conjunto con otras consideraciones (como respuesta al tratamiento) que ayuden a comprender estos traslapes de los fenotipos, pueden orientarnos a saber cómo interactúan estos genes comunes con otros genes que sólo están dando señal en las patologías definidas por la taxonomía actual. Es por esto que será muy importante comprender a fondo su mecanismo y el

¿Qué es la genómica?

Es la ciencia que estudia la estructura y funciones del Genoma, sus interacciones biológicas y su relación con el medio ambiente.

peso específico que posee cada eslabón genético que participa y forma parte del porcentaje total del fenotipo conducta (normal y anormal).

Una crítica que se ha hecho a estos estudios de tamizaje extenso del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés), es que son metodologías que se han aplicado más por la disponibilidad de la tecnología que por ser una investigación motivada por una hipótesis. Sin embargo, dichas tecnologías han producido una cantidad enorme de datos novedosos e inesperados para el campo de la psiquiatría.

Dentro del genoma existen otro tipo de variaciones que explican una parte importante de las diferencias entre individuos sanos y enfermos, que están empezando a arrojar datos muy interesantes con algunas enfermedades psiquiátricas. Este tipo de variaciones en un número importante de pares de bases (pb) a lo largo del genoma (más de mil) se denomina variantes en el número de copias o, por sus siglas en inglés, CNVs. Por lo general, estas variantes son de segmentos, son raras y consisten generalmente de duplicaciones o deleciones. Se conocen 3,700 regiones de CNVs y hay unas 800,000 variantes reportadas. Es posible genotipificarlas usando las plataformas de micro-arreglos, con las sondas específicas para detectar estos CNVs. Una de las hipótesis que se persigue con estas mutaciones raras, es que mientras menos frecuentes sean, probablemente representen más eventos que han ocurrido de *ново*, y una de las ideas es que en enfermedades con una frecuencia común –como la esquizofrenia (1% de la población general) o el autismo (1 por cada 150 nacidos vivos)– estas mutaciones raras y nuevas pueden tener un “tamaño del efecto” muy importante en el fenotipo. Al sumarse el efecto de varias de estas mutaciones raras que contribuyen a enfermedades comunes se genera una vulnerabilidad importante a padecer la enfermedad y de esta manera se escapan a la selección, con lo que se explicaría cómo la frecuencia de la esquizofrenia y el autismo permanecen constantes a pesar de que los individuos no tienen tanto éxito reproductivo.

Uno de los problemas que siempre hemos tenido en salud mental, es el acceso al tejido de la mente, es decir, el cerebro de los pacientes, lo cual sigue siendo una limitante para poder estudiar la expresión de lo que pudieran ser los productos proteómicos anormales de los enfermos mentales. Una herramienta útil para contrarrestar esta limitación son los métodos de imágenes cerebrales que evalúan las redes neurales que pudieran estar involucradas, pero que hasta ahora han producido datos limitados.

El estudio del epigenoma a nivel de tejido periférico (que de manera indirecta nos explica lo que pasa en sistema nervioso central) y el estudio epigenómico en modelos animales mediante microRNA o *knockouts*, que se sabe que afectan el desarrollo de vías estructurales en el cerebro, son otras estrategias que pueden dar pautas de cómo los cambios en la expresión de genes en el cerebro impactan la conformación de estructuras anormales que potencialmente orienten en las bases de la patología mental. Sin embargo, a la fecha, la traducción de los resultados a la salud humana es compleja de interpretar (GENIS-MENDOZA *et al.*, 2013).

Hallazgos de la medicina genómica en psiquiatría y adicciones

En el campo de la psiquiatría genética se han producido hallazgos en enfermedades como Alzheimer, Corea de Huntington, ambos con contribuciones importantes en Latinoamérica (México y Venezuela), trastorno bipolar y esquizofrenia. Tal vez la historia más representativa fue la de Maracaibo en Venezuela, donde se localizó un aislado poblacional con una elevada frecuencia de casos de Corea de Huntington y se colectaron familias extensas con múltiples afectados, lo que llevó al descubrimiento del gen de esta enfermedad en los años ochenta. Sin embargo, la historia no ha sido fácil de repetir y aunque se han hecho otros intentos con otras patologías mentales, los desenlaces no han sido tan exitosos.

En psiquiatría se han realizado algunos estudios en pacientes latinos en Estados Unidos, en los que se utilizaron instrumentos diagnósticos estructurados o semi-estructurados para estudios genéticos. Se encontró que los mexicano-americanos tenían una mayor probabilidad de completar la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) y donar una muestra de sangre para genotipo que los caucásicos (BURNAM *et al.*, 1987; CONTRERAS *et al.*, 2009; KARNO, *et al.*, 1987).

El abuso y dependencia de drogas como la cocaína, anfetaminas y otros alucinógenos es uno de los factores que más confunde el diagnóstico psiquiátrico. Por lo anterior, otra de las ventajas al estudiar poblaciones latinas para estudios psiquiátrico-genéticos es que la tasa de abuso de sustancias es menor en las poblaciones mexicano-americanas y mexicanas, comparado con las poblaciones no-hispanicas en los Estados Unidos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad mental tiene un riesgo más elevado de tener adicciones sin importar la etnicidad (HARTZ *et al.*, 2014). El estudio ECA en Los Ángeles mostró que los problemas con el abuso y la dependencia de drogas eran significativamente más prevalentes en las personas no-hispanas comparadas con los hispanos. El grupo de trabajo del Dr. Vega mostró que el abuso y dependencia de drogas era menos prevalente en los recientes inmigrantes de México. Estudios de familias con psicosis en población mexicana y centroamericana mostraron una menor tasa de co-morbilidad con el abuso y dependencia de sustancias y alcohol en los sujetos afectados, comparado con estudios realizados en poblaciones anglo-americanas y africano-americanas en Estados Unidos (JIMÉNEZ-CASTRO *et al.*, 2010).

Por otro lado, y dada nuestra cercanía con los Estados Unidos, se le ha dado mucha importancia al estudio de la población "latina" o hispana", que en su gran mayoría es de origen mexicano. Al igual que como se ha observado en otros grupos étnicos en los Estados Unidos, la prevalencia de ciertas enfermedades tiene tasas diferentes entre hispanos y caucásicos no-hispanos, debido en parte a diferencias en la susceptibilidad genética. La población mexicano-americana tiene orígenes genéticos derivados de tres grupos principales: amerindio, español y africano (31%, 61% y 8%, respectivamente). Por lo tanto, su composición genética es diferente a otras poblaciones hispanas en los Estados Unidos, como los cubanos o puertorriqueños (con una composición de 18% amerindia, y 20% y 37% africana respectivamente). La población mesoamericana (mexicano-americana, mexicana y centroamericana), considerada frecuentemente como mestiza, ha sido vista como una alternativa para disminuir la heterogeneidad genética. Los grupos típicamente mestizos son el resultado de la mezcla de dos grupos predominantes,

amerindios y españoles, y los grupos amerindios de la región están más cercanamente relacionados entre ellos que con los amerindios de Sudamérica y el Caribe. El grupo de mexicano-americanos es, además, el grupo mayoritario entre los hispanos de los Estados Unidos (64%) lo cual, en general, ha hecho que la investigación en esta población mestiza sea útil en los sitios dentro de Estados Unidos, gracias a lo cual los resultados tendrán implicaciones importantes en este gran grupo poblacional, por lo que las investigaciones han proliferado en las revistas científicas americanas (SILVA-ZOLEZZI *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2008).

Este tipo de proyectos dan a luz variantes raras en cuanto a frecuencia poblacional, que tienen un riesgo significativo para la enfermedad en estudio, más aún cuando la enfermedad es particularmente frecuente en dichas poblaciones. Por otro lado, algunas de las ventajas de los estudios de las poblaciones latinoamericanas han sido no tanto desde la perspectiva genética, como ya se ha discutido, sino desde la perspectiva logística (por ejemplo, tener el mismo idioma). Actualmente, el uso de instrumentos estructurados con buena confiabilidad entre psiquiatras y un buen conocimiento en la región de la relevancia de la información genética para el entendimiento de la pato-fisiología de la enfermedad mental, también pueden ser ventajas de la región para hacer este tipo de estudios. Es necesario recalcar que prácticamente toda esta información todavía no se traduce en un conocimiento clínico de práctica cotidiana que pueda ser empleado en la región.

Salud Mental y Genómica
<http://vimeo.com/67574056>



Algunas de las desventajas que se han señalado en este tipo de estudios es que pueden ser susceptibles de sufrir fenómenos particulares. Por ejemplo, el de uniones no al azar, es decir, que personas con enfermedad mental tienden a tener más hijos entre ellos que la población general, pues el hecho de ser poblaciones cerradas da lugar a uniones entre parientes con lo que hay sobre-representación de ciertos alelos y da sub-estructuración, afectando los árboles genealógicos para su análisis estadístico. Sin embargo, estos protocolos de investigación siguen siendo una valiosa herramienta para la localización de genes de patologías complejas como la enfermedad mental.

En México no se ha estudiado, para patología mental, ninguna de las posibles poblaciones aisladas que existen (principalmente poblaciones indígenas). Existen diversas dificultades que tienen que considerarse, como son las de tipo de acceso al sitio geográfico, y consideraciones éticas, en cuanto al entendimiento del estudio y la firma de consentimiento informado, así como el desarrollo de los instrumentos de valoración en las lenguas indígenas correspondientes.

Dejando de lado las limitantes y ventajas de los estudios, la información obtenida nos dice poco en cuanto a qué tanto del fenotipo es el resultado de un medio ambiente común o es directamente el efecto de los genes. Por ejemplo, con el alcoholismo, tanto en los probandos (casos índice) como en sus familiares se ha reportado la presencia de otros diagnósticos concomitantes como: abuso de otras drogas, trastornos de la personalidad como la antisocial y trastorno por déficit de atención. Este hecho genera la pregunta de qué tan extenso vamos a considerar al fenotipo de estudio, si por un lado se toma una posición estricta y únicamente se considera al fenotipo de la enfermedad en un sólo diagnóstico, la patología concomitante sería la manifestación de otro genotipo (heterogeneidad genética) o el producto de otra etiología no genética. Ahora bien, en una posición más flexible en la que a diversas patologías se les considere como diferentes variantes fenotípicas, pero que son el producto del mismo genotipo, corremos el riesgo de sobrestimar la manifestación real del genotipo en estudio. El hecho de poder evaluar qué tanto el ambiente en su interacción con los genes (epigenética) está afectando los fenotipos (alejándonos del genotipo en estudio) es otra problemática, si nuestro fenotipo no es inmediato a la acción del gen.

¿Qué es el Genoma?

Es el conjunto total de información genética contenido en los cromosomas de las células de un organismo que determina las características de cada individuo.

Para poder acercarnos más al efecto biológico real del gen surgió un concepto muy interesante: el endofenotipo (GLAHN *et al.*, 2007 y 2010; GOTTESMAN y GOULD, 2003). El endofenotipo es el punto intermedio entre el genotipo y el fenotipo, y permite averiguar o predecir con qué probabilidad puede desarrollarse una enfermedad sin necesidad de un análisis genético. Inicialmente se consideró como un fenotipo que tenía que ser visto no por el ojo clínico sino por medio del microscopio o por medio de pruebas bioquímicas. Es un término adaptado de la biología de insectos. Sin embargo, en su aplicación a la psiquiatría, con los recursos actuales como la neurofisiología, las imágenes cerebrales (resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones, imágenes por tensión de difusor, etcétera), las valoraciones neurocognitivas y, desde luego, las valoraciones neuroendócrinas, neurobioquímicas, y otras herramientas clinimétricas nos dan muchas más posibilidades de estudio de los endofenotipos.

Otro término que se ha usado con mucha frecuencia en nuestro campo es el de "marcador biológico", y la diferencia con "endofenotipo" es que el marcador biológico no refleja una etiología genética de la característica estudiada. En este sentido se ha sugerido, en primer lugar, que un endofenotipo tiene que ayudar a comprender las bases

genéticas de una enfermedad psiquiátrica. Idealmente el endofenotipo probablemente esté demostrando una ruta monogénica, pero puede ser que también sea el producto de varios genes, aunque es deseable que sea lo más sencillo. De acuerdo con el postulado de que el endofenotipo nos acerca al efecto real del gen, tiene que reunir varias características: (1) tiene que estar asociado a la enfermedad en la población general; (2) es heredable; (3) es estado independiente de la enfermedad, es decir, se manifiesta esté la enfermedad activa o no (por ejemplo, en el caso del trastorno bipolar, tenga o no un episodio de manía o depresión el endofenotipo está presente); (4) dentro de las familias el endofenotipo y la enfermedad co-segregan, es decir, se transmiten de manera conjunta a través de las generaciones; y (5) el endofenotipo que se encuentra en los pacientes afectados también está presente en los familiares de primer y segundo grado en niveles decrecientes dependiendo de la cantidad de genes en común (coeficiente de heredabilidad) (GLAHN *et al.*, 2007; Hare *et al.*, 2010).

Hasta ahora, el trabajo más importante que ha estudiado endofenotipos cognitivos en trastorno bipolar ha sido realizado por nuestro grupo (GLAHN *et al.*, 2010). En este trabajo colectamos información neuropsicológica en los probandos y familiares de 660 individuos (223 con trastorno bipolar y sus familiares), comparándola con la de 108 controles sanos. Se estimó la heredabilidad de una amplia batería de funciones cognitivas y se pudieron identificar la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo y la memoria facial declarativa como endofenotipos del trastorno bipolar. Este trabajo ayudará a que probablemente se puedan establecer otros genes de importancia en la vulnerabilidad al padecimiento al contar con endofenotipos válidos.

Medicina personalizada en psiquiatría, salud mental y adicciones

El concepto actual de medicina personalizada señala que la atención médica (en este caso para salud mental) se acomoda hasta donde sea posible de acuerdo con las diferencias individuales de los pacientes en todas las etapas de la atención, desde la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, el pos-tratamiento y el seguimiento. Inicialmente se pensaba que la medicina personalizada se basaba únicamente en los resultados provenientes de los estudios de secuenciación del genoma, que si bien han sido de enorme ayuda para a la identificación de variantes de riesgo, o asociadas a respuesta a fármacos, se quedan cortos en este concepto más incluyente.

Por su parte, la estratificación molecular de los pacientes asociada al curso clínico o respuesta a un tratamiento más específico (incluso psicoterapia) también ha sido empleada. Nuevamente, aunque la estratificación es un elemento de la medicina personalizada, no es lo único que la define. Restan por explotarse otros campos del conocimiento para practicarla en su totalidad.

El futuro de la medicina personalizada contempla que sea predictiva, preventiva, personalizada y participativa (modelo de las 4" P"). En el caso de la salud mental y de las adicciones hemos mencionado varios ejemplos de avances en el conocimiento que nos han acercado a una medicina personalizada.

1. Medicina predictiva (detección temprana):

El autismo es la condición psiquiátrica de mayor heredabilidad (cerca al 100%) y así lo demuestra el número de resultados positivos en los GWAS y CNVs. Existen tres estudios que, de manera independiente, han encontrado una delección el cromosoma 16p11.2 que es altamente penetrante, aunque rara, ya que sólo se presenta en el 1% de los casos. La muestra total de sujetos estudiados fue de 652 casos, 4,661 familias tipo tríos (paciente, padre y madre) y 6,000 controles. De manera consistente también se ha encontrado un exceso de CNVs de ocurrencia de *novus* en cerca del 10% de los casos estudiados, y se han detectado en los cromosomas 1q21.1, 7q36.2, 15q13.3 y 16p11.2. Estos CNVs también han sido reportados en pacientes con esquizofrenia.

En las familias con autismo se han hecho diversos estudios de enlace génico y se han publicado también meta-análisis indicando las regiones del genoma que consistentemente resultan significativas. En la región 7q22-32 se encuentran el gen FOXP2, que se ha involucrado con el desarrollo del lenguaje, y el gen RELN (reelina), que es una proteína que juega un importante papel como señalización durante la migración neuronal. Muchos otros estudios se han centrado en el cromosoma X, debido a la coexistencia del síndrome del X-frágil y el autismo hasta en 25% de los casos. Aunque hoy en día se consideran dos condiciones independientes, clínicamente se pueden confundir. Lo mismo ocurre con la esclerosis tuberosa y el síndrome de Rett (MeCP2), por lo que el diagnóstico diferencial con el estudio de las mutaciones genéticas de estas patologías que ya se conocen, y debe hacerse como parte del estudio del autismo y de los trastornos del espectro autista como el Asperger. Nuevamente, como en otras patologías, persiste el problema de la heterogeneidad genética y que el fenotipo considerado con base en el diagnóstico taxonómico parece ser insuficiente para vincularlo a genes que expliquen

Fuente: INMEGEN.



una proporción importante de la varianza fenotípica. Sin embargo, los resultados son mucho más prometedores que en otras patologías, y el uso de endofenotipos (sobre todo los imagenológicos) parece ser una buena solución a futuro.

El TOC (trastorno obsesivo compulsivo) y la enfermedad de Gilles de la Tourette han sido agrupados, ya que mucho de su genética indica que son parte del mismo espectro de padecimientos, con una gran comorbilidad clínica y en las familias, pero con diferentes arquitecturas dentro de su heredabilidad, demostradas gracias a esfuerzos internacionales en los que han participado investigadores mexicanos (DAVIS *et al.*, 2013). A diferencia de otros padecimientos, no se han hecho muchos estudios, sólo ha habido un esfuerzo internacional de un análisis GWAS y las señales más promisorias parecen coincidir con algunos de los estudios de genes candidatos en cuanto a la vía del glutamato (NICOLINI *et al.*, 2009; STEWART *et al.*, 2013). Por otro lado, los genes del sistema serotoninérgico y dopaminérgico siguen siendo muy estudiados como genes candidatos, pero con las limitantes ya señaladas. A diferencia de otras enfermedades, han surgido varios estudios con modelos animales muy interesantes que han postulado a proteínas que ayudan en la comunicación neuronal, principalmente en el estriado.

¿Qué es la Psiquiatría?

Es la rama más humana de la medicina porque es el campo que se encarga del pensamiento, las emociones y la conducta.

El estudio de la genética de la esquizofrenia probablemente es el área en la que más se ha publicado dentro de la genética psiquiátrica, y que también ha generado la mayor cantidad de datos controversiales. Su heredabilidad es del 83% y es la enfermedad a la que más se le han invertido recursos económicos para investigar su genética. Se han

revisado en meta-análisis todos los datos publicados en cuanto a tamizajes del genoma usando como fenotipo la esquizofrenia, que han dado como resultado diez regiones del genoma involucradas con evidencia estadísticamente significativa de enlace: 1q, 2q, 22q-12-q13, 8p22-p21, 6p24-p22, 13q14-q32, 5q22-q31, 10p15-p11, 6q21-q22 y 15q13-q14 (Ng *et al.*, 2009). Sin embargo, dadas las diferentes formas de recolección de muestras, se están haciendo nuevos análisis recopilando los datos crudos de todos los estudios y valorando nuevamente la estadística de los mismos. Recientemente, nuestro grupo hizo la primera aportación del descubrimiento de dos *loci* para genes de vulnerabilidad a la esquizofrenia en la población latina (ESCAMILLA *et al.*, 2007 y 2009). El primer estudio se realizó en 99 familias con dos probandos con esquizofrenia y 459 familiares. La evidencia más significativa de enlace génico fue en el cromosoma 1pter-p36. En el segundo estudio se analizaron 175 familias (más de 478 individuos) y se confirmó otro *locus* en el cromosoma 17q21. En ambos trabajos, todos los sujetos fueron reclutados a través de varios centros en México, Centroamérica y Estados Unidos. A todos los sujetos y sus familiares se les practicaron entrevistas psiquiátricas directas (DIGS) (CONTRERAS *et al.*, 2009). Dicho diagnóstico fue confirmado por dos psiquiatras de manera independiente. Adicionalmente, se han hecho otras series de valoraciones neurocognitivas de otros posibles endofenotipos, como los endocognitivos que puedan estar contribuyendo a la génesis de la psicosis (GLAHN *et al.*, 2007 y 2010). Finalmente, vale la pena resaltar el meta-análisis

más extenso que se ha llevado a cabo en la esquizofrenia, publicado por Ng *et al.* (2009), quienes revisan los datos de 32 tamizajes del genoma en la esquizofrenia, sumando más de 7,400 casos genotipados (incluido nuestro estudio), concluyendo que dos cromosomas muestran regiones que deben de analizarse en análisis subsecuentes: 5q y 2q.

Por su parte, los estudios de GWAS y los análisis de CNVs están dando importantes datos acerca de que los CNVs son frecuentes en la génesis de la enfermedad. Adicionalmente, la región del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en 6p22.1 continúa apareciendo como un *locus* importante de vulnerabilidad a la esquizofrenia junto con dos raras deleciones que han sido replicadas en muestras grandes (más de 3,000 casos estudiados en cada investigación) en el cromosoma 1q21.1 y en el 15q13.3. Estas deleciones son comunes en casos de autismo y otros problemas del desarrollo neuronal. Otra deleción que parece ser más particular de la esquizofrenia está en el cromosoma 22q11 y explica 0.4% de los casos y 0% de los controles.

Un dato interesante, que deja muchas preguntas, es el resultado de un análisis en el que se conjuntan muestras obtenidas por la *Wellcome Trust* (una fundación que otorga recursos en forma independiente para la investigación), tanto de esquizofrenia (más de 7,000 pacientes), como de enfermos con trastorno bipolar (1,800 pacientes), comparados contra más de 12,000 controles. En este estudio se encontró un gen con evidencia estadísticamente significativa que corresponde a una proteína llamada ZNF804A, de la que no se sabe su función pero que sin duda abrirá nuevos caminos al entendimiento de la enfermedad.

Recientemente, mediante secuencia completa de todo el genoma, se han detectado en pacientes con esquizofrenia nuevos genes candidatos ARC, NMDAR y FMR1, que también son comunes en otros diagnósticos como el autismo y los trastornos afectivos (PURCELL *et al.*, 2014), lo que confirma que hay vías comunes a enfermedades mentales.

2. Medicina preventiva y personalizada (estratificación de pacientes):

En el campo de las demencias seniles ha existido un historia larga de hallazgos genéticos muy interesantes (la localización de 3 genes con mutaciones puntuales llamadas presenilinas 1 y 2, así como la proteína precursora del amiloide), que generaron muchas expectativas en cuanto al diagnóstico clínico, pero que se han tenido que cuestionar debido a que no explicaban más que una proporción muy pequeña de los casos (menos del 1% y de inicio temprano). Por otro lado, una asociación alélica generó una enorme cantidad de confirmaciones en la literatura mundial (el alelo apoE4): si uno es portador de una copia tiene 3 veces más riesgo de padecer demencia y si tiene dos copias tiene 12 veces más riesgo de tener la enfermedad. Sin embargo, muchos sitios en el mundo han dudado en emplearlo como marcador de riesgo genético y/o como estrategia de epidemiología molecular. Además, se han encontrado importantes correlaciones de este alelo con el curso del deterioro cognitivo, hallazgos en imágenes cerebrales y edad de inicio.

Recientemente se publicó un meta-análisis con la unión de varios consorcios y con una gran cantidad de muestras (más de ocho mil pacientes), en el que se identificaron nuevos genes de la enfermedad mediante la estrategia de GWAS, que empleó más de dos millones y medio de SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido). El estudio arrojó datos que corroboran la asociación de la demencia con el gen ApoE (cromosoma

19), el gen CLU (proteína clusterina o apolipoproteína J) (cromosoma 8), el gen PICALM (proteína clatrina de ensamblaje con fosfatidil inositol) (cromosoma 11), y el gen B1N1 (anfisina, proteína promotora de apoptosis independiente de caspasas) (cromosoma 2). La capacidad predictiva de estos genes (considerando edad y sexo) tiene una capacidad discriminativa medida mediante el área bajo la curva de 0.826. Este modelo encaja con el de todas las enfermedades mentales en las que hay miles de genes, cada uno con una contribución menor al 5% de la varianza del fenotipo, por lo que, hasta no tener toda la secuencia del genoma, será muy difícil tener un diagnóstico clínico preciso de estas patologías a nivel predictivo (SESHADRI *et al.*, 2010).

El entendimiento de los mecanismos moleculares del sueño ha progresado de una manera importante, sobre todo gracias a la investigación básica. Sin embargo, los avances en cuanto a la genética de los trastornos del sueño han sido en pocas enfermedades, entre ellas la narcolepsia. Un hallazgo muy consistente ha sido la asociación de la enfermedad con la presencia del alelo HLA-DQB1*0602, que se correlaciona con la severidad de la misma. El mecanismo mediante el cual se cree que actúa, y que es similar a enfermedades autoinmunes, es que las moléculas clase II del complejo HLA inician una respuesta inmune adaptativa mediante la presentación de péptidos derivados de patógenos y activan a las células T, generando una respuesta autoinmune. El análisis de haplotipos del HLA-DQB1*0602 aumenta el riesgo hasta en 4 veces de tener narcolepsia con cataplexia. Adicionalmente, en estudios de GWAS se ha corroborado que el receptor principal para la presentación de péptidos del complejo del HLA es el receptor alfa de células T (TCRA). Este gen dio evidencia significativa en una muestra de 807 casos y 1,074 controles, con lo cual se puede considerar la narcolepsia como una enfermedad autoinmune. Otros genes candidatos responsables de los ritmos biológicos se han asociado con problemas de sueño, pero en muestras pequeñas que requieren confirmarse.

El placer derivado del consumo de algunas sustancias está ligado a la estimulación de vías dependientes de dopamina en el cerebro, particularmente en el sistema meso-límbico. La naturaleza precisa de este vínculo aún es controvertida, sin embargo, gran parte de los procesos neurofisiológicos que subyacen tras la adicción a las drogas de abuso, es común para la mayoría de ellas (nicotina, alcohol, opiáceos, cannabis, cocaína, etcétera). Mucha gente experimenta los efectos placenteros de los fármacos adictivos, pero sólo algunos abusan de ellos en forma persistente. Varios autores coinciden en que ni los aspectos de reforzamiento positivo del consumo de drogas, ni los efectos negativos del síndrome de abstinencia, son suficientes para explicar el desarrollo de la adicción, de ahí el interés de estudiar los genes implicados en la respuesta metabólica de los individuos hacia las adicciones.

Alcoholismo

A la fecha, existen dos estudios de GWAS llevados a cabo en pacientes con dependencia al alcohol que apuntan a dos regiones diferentes en los cromosomas 11 y 2q35 y fueron realizados en poblaciones diferentes. Por otro lado, un tercer estudio que empleó el fenotipo co-mórbido de dependencia al alcohol y dependencia a nicotina encontró significancia en las siguientes regiones cromosómicas 1, 4 y 11. Además, existe una gran cantidad de estudios de asociación alélica, pero la mayoría de ellos no cuenta con poder

estadístico. Se ha puesto en evidencia que las variaciones en la estructura y en la función de las principales enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol son capaces de controlar la forma de beber de ciertos individuos. La enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) tiene varias formas (isoformas) cuya expresión depende de genes específicos. En particular, la isoforma denominada ALDH2*2 posee una menor actividad comparada con otras variantes. Los individuos que poseen 2 copias de la misma (homocigotos) no tienen la habilidad de transformar el etanol a acetaldehído, lo que provoca un efecto poco placentero (conocido como enrojecimiento facial o *flushing*), que dificulta el consumo aun de pequeñas cantidades de alcohol. Se presume que esta reacción fisiológica adversa asociada al origen genético actúa como "protector", reduciendo el riesgo de que el individuo se convierta en alcohólico. Aunque desde el punto de vista epidemiológico este aspecto está bien documentado, su utilidad es limitada, pues sólo se observa en ciertas poblaciones (particularmente en los orientales, quienes tienen una frecuencia elevada del alelo con el cambio de secuencia nucleotídica que ocasiona una baja actividad de la enzima) y no produce un efecto absoluto; es decir, hay individuos que a pesar del *"flushing"* llegan a beber cantidades considerables de alcohol.

Otros genes interesantes, relacionados con el uso excesivo de alcohol, son los que pueden poner en riesgo de desarrollar complicaciones médicas (como cirrosis hepática) o que participan en el metabolismo de la dopamina como "candidatos" de interés. Los resultados de los estudios de asociación, sin embargo, no han producido resultados concluyentes.

Tabaquismo

La dependencia a la nicotina es el trastorno de abuso de drogas de mayor prevalencia entre los adultos con diagnóstico psiquiátrico, quienes consumen 1 de cada 2 cigarrillos que se venden en Estados Unidos. En esta área se han logrado avances muy importantes gracias a la metodología de GWAS en estudios recientes, incluso se ha creado un gran consorcio para el estudio de la genética de la adicción al tabaco que ha dado resultados importantes (más de 74,000 sujetos analizados), identificando 3 genes para el fenotipo de dependencia a nicotina (medido por el número de cigarrillos fumados al día): gen del receptor a acetilcolina CHRNA3 y 2 genes los cromosomas 9q13 y 10q25). Para el fenotipo de iniciación al consumo de tabaco, el gen más importante es el BDNF en el cromosoma 11, mientras que el gen de la dopamina beta hidroxilasa en el cromosoma 9 está más relacionado con el fenotipo de poder dejar de fumar (FURBERG, 2010). Aunque existen muchos otros genes asociados con evidencia estadística, ésta es un poco menos contundente que la ya descrita para los genes de las enzimas CYP2A6 y CYP2B6, o de los receptores a nicotina (CHRNA3 y CHRNA6). Un dato interesante es que estos mismos genes (en el cromosoma 15q25) generan un riesgo tanto para tabaquismo como para enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón.

Fuente: INMEGEN.



Sabías qué...?

INMEGEN

Aunque algunos tipos de cáncer son más frecuentes en ciertas familias, no son padecimientos exclusivamente hereditarios. La exposición a los agentes químicos del tabaco está ligada a muchos tipos de cáncer: los cánceres de pulmón, garganta, riñón, laringe, esófago, boca, vejiga, páncreas, estómago y de cérvix, entre algunos otros. Inhalar humo de tabaco en el ambiente puede causar cáncer en personas que no fuman.

Es importante hacerse pruebas para detectar el cáncer aún cuando no exista malestar. La detección temprana aumenta la posibilidad de un tratamiento exitoso.

Síguenos por:

@INMEGEN <http://en.fb.me/uaN12> <http://bit.ly/yd02s> <http://bit.ly/tik08> <http://bit.ly/its>

Otras drogas

En cuanto a otras adicciones, la dependencia al cannabis es la única en la que se han hecho investigaciones con números razonables; primordialmente se han hecho muchos estudios de asociación con el receptor a cannabis CNR1, aunque hasta ahora, la evidencia con otros genes todavía es controversial.

3. Medicina participativa:

La medicina participativa consiste en el papel que tienen los individuos en el mantenimiento de su propia salud y bienestar, al proporcionar datos que ayuden al bienestar de los demás a través de una mayor comprensión de variación individual, necesidades de la población y respuesta a las medidas terapéuticas y preventivas.

Para algunos individuos, como adultos mayores, niños, pacientes con alguna discapacidad o con alguna enfermedad mental, la responsabilidad de la medicina personalizada debería delegarse parcial o totalmente a los sistemas de salud, dado que estos pacientes no son capaces de manejar cierta información o llevar a cabo acciones necesarias para su propio bienestar.

4. Investigación en psicofarmacología

La investigación en psicofarmacología se refiere, principalmente, a la seguridad y eficacia de los fármacos, identificación de nuevos blancos terapéuticos, realización de ensayos clínicos para nuevas terapias y transición hacia la prevención y el bienestar de los pacientes.

El número de estudios de asociación genética en los que se consideran genes de vías metabólica o farmacológicamente plausibles dentro de las enfermedades mentales es numeroso. Tal vez el gen más representativo como buen gen candidato en los

estudios de asociación ha sido el del transportador de serotonina (5-HTT). El gen del 5-HTT está ubicado en el *locus* SLC6A4 del cromosoma 17q11.1-q12, y su expresión da como resultado una proteína integral de membrana de 600 aminoácidos. Este transportador regula la neurotransmisión serotoninérgica mediante la remoción de la serotonina del espacio sináptico. Este es el gen más estudiado en psiquiatría genética, se encuentra en la región reguladora de un gen cuyo producto es un blanco muy importante de medicamentos para la salud mental: los inhibidores de la recaptura de serotonina. Resulta de suma importancia estudiar qué tanto participa este gen en la patología mental, la personalidad (normal y patológica) y la psicofarmacogenética; además, su fácil genotipificación lo ha hecho muy popular en el área. Tomado como ejemplo a este gen, podemos decir que ha dado lugar a una historia llena de debates y controversias y que todavía no hay consenso. El gen del 5-HTT ha sido asociado con múltiples patologías psiquiátricas, personalidad, cognición, respuesta a medicamentos (antidepresivos) y respuesta a la psicoterapia. Sin embargo, dada la gran cantidad de estudios negativos, todavía no se emplea de rutina en la clínica cotidiana (GRAFF-GUERRERO *et al.*, 2005). Uno de los trabajos más citados en terreno de la genética de la conducta ha sido el que explica una asociación de la depresión unipolar con el transportador a la serotonina, siempre que se haya tenido el antecedente de haber sufrido eventos estresantes de la vida. En este trabajo se suma a la vulnerabilidad genética un evento propiciado por el ambiente social, y que, a su vez, genera un riesgo significativo para la depresión. Además, ha revolucionado el campo de la genética psiquiátrica (CASPI *et al.*, 2003).

Finalmente, en la psicofarmacología existe evidencia sustentable del metabolismo de los psicofármacos a través de los citocromos. Los citocromos son proteínas que desempeñan una función vital en el transporte de energía química en todas las células vivas. La actividad de una familia particular de citocromos (P450) está encargada del metabolismo de varias sustancias, como algunos fármacos. En el ser humano, se encuentran presentes en diversos órganos, pero ejercen su principal función en el hígado (CAPDEVILA *et al.*, 2002). Así, el citocromo P450 es una herramienta importante para comprender la respuesta individual a los fármacos. Algunos pacientes pueden metabolizar ciertos fármacos en forma distinta que otros y por eso algunos medicamentos tienen efectos diferentes entre los individuos con una misma patología.

Buena parte de los receptores en los que los medicamentos psicotrópicos ejercen su acción, ya están clonados, y se tiene un buen conocimiento de las variedades de presentación genética, mismas que pueden dar lugar a diferentes tipos de respuesta o a efectos colaterales. Desde luego, para muchos medicamentos que empleamos de manera rutinaria todavía desconocemos con precisión su mecanismo de acción, en particular el responsable de la respuesta terapéutica. Sin embargo, el progreso de este campo dará un efecto auto-estimulante a la misma psicofarmacología.⚡

¿Qué es una Adicción?

Es una variedad de enfermedades psiquiátricas que afectan al cerebro y están inducidas por sustancias que cambian la forma en cómo las neuronas están trabajando.

Bibliografía

- [1] BURNAM MA, Hough RL, Escobar JI, Karno M, Timbers DM, Telles CA, Locke BZ. "Six-month prevalence of specific psychiatric disorders among Mexican Americans and non-Hispanic whites in Los Angeles". *Arch Gen Psychiatry*, 1987, 44, p. 687-694.
- [2] CAPDEVILA JH, Harris RC, Falck JR. "Microsomal cytochrome P450 and eicosanoid metabolism". *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59, p. 780-789.
- [3] CASPI A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene". *Science*, 2003, 18, p. 386-389.
- [4] CONTRERAS J, Dassori A, Medina R, Raventos H, Ontiveros A, Nicolini H, Munoz R, Escamilla M. "Diagnosis of schizophrenia in latino populations: a comparison of direct interview and consensus based multi-source methods". *J Nerv Ment Dis*, 2009, 197, p. 530-535.
- [5] DAVIS LK, *et al.* "Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture". *PLoS Genet.*, 2013, 9, p. 1-14.
- [6] ESCAMILLA MA, *et al.* "A genome-wide scan for schizophrenia and psychosis susceptibility loci in families of Mexican and Central American ancestry". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 2007, 144B, p. 193-199.
- [7] ESCAMILLA M, *et al.* "A schizophrenia gene locus on chromosome 17q21 in a new set of families of Mexican and central american ancestry: evidence from the NIMH Genetics of schizophrenia in latino populations study". *Am J Psychiatry.*, 2009, 166, p. 442-449.
- [8] FURBERG H, *et al.* "Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior". *Nat Genet.*, 2010, 42, p. 441-447.
- [9] GENIS-MENDOZA AD, Gallegos-Silva RI, López-Casamichana M, López-Rubalcava C, Nicolini H. "Gene expression profiles of nucleus accumbens, prefrontal cortex and hippocampus in an animal model of schizophrenia: proposed candidate genes". *Actas Esp Psiquiatr.*, 2013, 41, p. 154-163.
- [10] GLAHN DC *et al.* "Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 2007, 144B, p. 242-249.
- [11] GLAHN DC, *et al.* "Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families". *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67, p. 168-177.

- [12] GOTTESMAN II y Gould TD. "The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions". *Am J Psychiatry*, 2003, 160, p. 636-645.
- [13] GRAFF-GUERRERO A, *et al.* "Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism". *Neuroimage*, 2005, 25, p. 1197-1204.
- [14] HARE E, Glahn DC, Dassori A, Raventos H, Nicolini H, Ontiveros A, Medina R, Mendoza R, Jerez A, Muñoz R, Almasy L, Escamilla MA. "Heritability of age of onset of psychosis in schizophrenia". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 2010, 153B, p. 298-302.
- [15] HARTZ SM, *et al.* "Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use". *JAMA Psychiatry*, 2014, 71, p. 248-254.
- [16] JIMÉNEZ-CASTRO L, *et al.* "Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American ancestry". *Schizophr Res.* 2010, 120, p. 87-94.
- [17] KARNO M, Jenkins JH, de la Selva A, Santana F, Telles C, Lopez S, Mintz J. "Expressed emotion and schizophrenic outcome among Mexican-American families". *J Nerv Ment Dis*, 1987, 175, p. 143-151.
- [18] NG MY, Levinson DF, Faraone SV *et al.* "Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia". *Mol Psychiatry*, 2009, 14, p. 774-785.
- [19] NICOLINI H, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy JL. "Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder". *Psychiatry Res.*, 2009, 170, p. 7-14.
- [20] PENNER MR, Roth TL, Barnes CA, Sweatt JD. "An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction". *Front Aging Neurosci.*, 2010, 12, p. 1-11.
- [21] PETRONIS A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Pependikyte V. "Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin discordance?". *Schizophr Bull.*, 2003, 29, p. 169-178.
- [22] PURCELL SM, *et al.* "A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia". *Nature*, 2014, 506, p. 185-190.
- [23] SESHADRI S, *et al.* "Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease". *JAMA.*, 2010, 303, p. 1832-1840.
- [24] SILVA-ZOLEZZI I, *et al.* "Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico". *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2009, 106, p. 8611-8616.

- [25] SMOLLER JW, *et al.* "Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis". *Lancet*, 2013, 381, p. 1371-1379.
- [26] STEWART SE, *et al.* "Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder". *Mol Psychiatry*, 2013, 18, p. 788-798.
- [27] WANG S, *et al.* "Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos". *PLoS Genet.*, 2008, 4, p. 1-9.