

Estudios de asociación del genoma completo: lo que necesita saber un psiquiatra*

Nick Craddock

ARTÍCULO

RESUMEN

Los avances recientes en la caracterización genotípica de alto rendimiento han hecho posible estudios de asociación del genoma completo (EAGC), en los que se examinan cientos de miles de variantes comunes del ADN distribuidas en todos los cromosomas en un gran número de individuos, en forma rápida y a un costo razonable. El abordaje de EAGC ha sido utilizado exitosamente para identificar variaciones comunes de susceptibilidad involucradas en muchas enfermedades no psiquiátricas, como cardiopatías, diabetes, enfermedad de Crohn, así como en rasgos normales como la altura corporal. El hallazgo típico es el de numerosos locus de susceptibilidad, cada uno de los cuales tiene una magnitud de efecto pequeña. Los EAGC están brindando asimismo evidencia robusta y replicable acerca de genes, y por lo tanto proteínas y vías o sistemas biológicos, que están implicados en la etiología y patogénesis de los trastornos psiquiátricos principales, incluyendo a la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y enfermedad de Alzheimer. Este artículo resume para el psiquiatra atareado algunos de los mensajes clave que están emergiendo de esta línea de investigación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno.

tradicionales. Este artículo resume los mensajes que emergen de la investigación y sus implicancias para la Psiquiatría Clínica.

Algunos términos útiles para recordar

Como en muchos campos de investigación, nuevas palabras técnicas surgen repetidamente y pueden sonar confusas. Algunos lectores podrían encontrar útil refrescar su conocimiento de varios términos comunes y conceptos básicos de Genética (en la tabla 1 se encuentra un breve glosario). El fenotipo se refiere a las características observables (o síntomas o enfermedades) bajo consideración. El genotipo designa al conjunto de genes que posee un individuo y que son relevantes para el fenotipo que está siendo considerado. Todos los fenotipos humanos son los productos finales de la interacción entre los genes y el ambiente. Esto se aplica a los rasgos humanos normales, como la altura, peso y niveles sanguíneos de lípidos, tanto como a rasgos conductuales o de la personalidad. También se extiende a enfermedades como las cardiopatías, diabetes, asma, cánceres y a todas las enfermedades psiquiátricas mayores.

Como concepto, los genes son las unidades básicas de la herencia, que son transmitidas de los padres al niño. A nivel molecular, un gen es aquella parte del ADN que contiene la información que permite a las células fabricar proteínas. La información genética está codificada en la secuencia de nucleótidos que componen la molécula de ADN. El ácido ribonucleico o ARN es una molécula intermediaria, químicamente similar al ADN, que transfiere información genética entre el ADN y las proteínas. Estas son los bloques de construcción básicos de todas las células y tejidos: permiten que las células “trabajen”.

Variación genética

Puede haber diferencias entre individuos en la secuencia de ADN de cada gen, lo que hace que los efectos de dicho gen (y de su correspondiente proteína) sean diferentes para cada persona. La diferencia es generalmente pequeña, pero a

Nick Craddock es Professor of Psychiatry at Cardiff University. Se especializa e investiga sobre el diagnóstico y manejo de las psicosis y trastornos del ánimo. Es Director del Wales' National Centre for Mental Health, Tesorero del Royal College of Psychiatrists y Asesor Científico de Bipolar UK. **Correspondencia** Nick Craddock, National Centre for Mental Health, Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Henry Wellcome Building, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK. Email: craddockn@cardiff.ac.uk

*Título original en inglés: 'Genome-wide association studies: what a psychiatrist needs to know', *Advances in Psychiatric Treatment*, 2013, 19, 82–88. Traducido por: Rodolfo Zaratiegui. © The Royal College of Psychiatrists.

El término “estudios de asociación del genoma completo” (EAGC) refiere a un novedoso abordaje de investigación genética molecular a gran escala que ha generado, en los últimos cinco años, contribuciones mayores para el avance de nuestro entendimiento de muchas enfermedades humanas comunes, incluyendo la diabetes, cardiopatías, enfermedad inflamatoria intestinal, varios cánceres y artritis reumatoidea. Los estudios están comenzando a proveer discernimientos sobre la etiología y patogénesis de enfermedades psiquiátricas mayores, incluyendo las relaciones biológicas entre las categorías diagnósticas

TABLA 1 Términos utilizados comúnmente en Psiquiatría genética

Término	Significado
Alelo	Una forma particular de un gen
Ambiente	En genética, se refiere a cualquier cosa que no es directamente "genética". Incluye el ambiente físico, psicosocial y los errores de medición
Análisis de vías (pathway analysis)	Método de análisis que procura examinar datos genéticos con el fin de hallar correlaciones entre variaciones de vías biológicas específicas y susceptibilidad a un fenotipo específico de interés
Estudio de asociación	Estudio que intenta encontrar una correlación entre uno o más genotipos y un fenotipo a nivel poblacional
Estudio de asociación del genoma completo (EAGC)	Estudio de asociación genética a gran escala que investiga típicamente, en un solo estudio, cientos de miles o millones de polimorfismos comunes distribuidos a lo largo del genoma
Fenotipo	Las características observables de un individuo. Puede ser aplicado a rasgos normales como la altura, a trastornos (p. ej., depresión) o a rasgos de una enfermedad (p. ej., edad de comienzo)
Gen	La unidad fundamental física y funcional de la herencia, consistente en una secuencia de ADN que ocupa una posición específica dentro del genoma
Genoma	La constitución genética total de un individuo (de todos los cromosomas)
Genotipo	La configuración genética particular de interés. A veces se usa para una localización específica dentro de un gen, a veces para todo el gen y otras para un conjunto de genes
Locus	El sitio específico de un gen u otra secuencia del DNA en un cromosoma
Mutación	Variación rara de un gen
Nucleótido	El componente fundamental del ADN; su secuencia de bases (A, C, T, G) codifica la información genética
Polimorfismo	Una variación común de un gen que por definición ocurre con una frecuencia de al menos 1% de la población
Polimorfismo de nucleótido simple	Un polimorfismo que es el resultado de la diferencia a nivel de un solo nucleótido dentro de la secuencia del ADN
Significativo para el genoma completo	Excede un nivel de significación estadística que permite pruebas múltiples de variación a lo largo de todos los cromosomas (generalmente $p < 5 \times 10^{-8}$)
Variación en el número de copias	Un tipo de variación genética en el que porciones de ADN de más de 1000 pares de bases (a menudo >100 000) varía en número, sea que falten copias (supresión o borrado) o que haya copias adicionales (duplicaciones)

Tener en cuenta que esta tabla provee de definiciones simplificadas, relacionadas con los significados usuales de estos términos que se pueden encontrar en la literatura psiquiátrica. Dentro de la literatura técnica de la Genética, los términos tienen frecuentemente un significado más restringido.

veces la disparidad en la función de la proteína correspondiente puede ser dramática. Las distintas formas de una variante dada en la secuencia de ADN son llamadas alelos. Hay muchas clases de variación genética. Partiendo de cuán común es una variante dentro de la población, algunas variantes son muy raras (son usualmente llamadas mutaciones) y otras son comunes (generalmente llamadas polimorfismos). De acuerdo con la longitud de la secuencia de ADN incluida en la variante, la variación genética más pequeña es a nivel de un solo nucleótido. Una variante común de un solo par de bases se llama polimorfismo de nucleótido simple (PNS); ésta es la variante principal que se busca en los EAGC. Típicamente, se encuentra una cada mil bases. Las diferencias genéticas pueden ser más grandes, yendo desde una pequeña secuencia de ADN (p. ej. dos, o unos pocos pares de bases en línea), hasta miles de pares de nucleótidos en línea, llegando a diferencias de cromosomas completos. En los últimos años ha habido un gran interés en el tamaño intermedio de las variaciones genéticas (de miles a unos pocos millones de pares de bases).

Resultaron ser más comunes de lo que se pensaba previamente y pueden ser importantes en relación con la susceptibilidad a las enfermedades. Tales variaciones se conocen como variantes genómicas estructurales o variaciones en el número de copias. El cuadro 1 contiene un poco más de información sobre variaciones genéticas.

CUADRO 1 Un poco más sobre variación genética

Dado que cada individuo tiene dos copias de cada gen autosómico (derivado de cada cromosoma parental), también posee dos alelos en cada locus dado, la combinación de los cuales constituye el genoma. Los individuos de una población difieren en la secuencia de bases del ADN en muchas localizaciones en sus genomas. Mucha de esta variación es "silente" y no tiene efectos, pero alguna de las variaciones influye la función o expresión de proteínas y de esta forma repercute sobre rasgos humanos normales o sobre la susceptibilidad a las enfermedades.

¿Qué es un EAGC?

En este tipo de estudio se examina un número muy grande de polimorfismos de nucleótido simple (usualmente cientos de miles o millones) en un número grande de individuos (típicamente muchos miles), con el objetivo de proveer un aceptable nivel de información genética a través de todos los cromosomas (el genoma completo) (Corvin 2010). El avance técnico que ha hecho esto posible es la disponibilidad de “chips” de genotipificación que pueden caracterizar variaciones en las secuencias de ADN en muchos cientos de miles de PNS a un costo modesto. Debido a una importante propiedad biológica de los cromosomas (conocida como desequilibrio de ligamiento, la correlación de variantes genéticas que están localizadas muy cerca entre sí), los EAGC proveen una información excelente para una proporción sustancial de las variaciones comunes del ADN humano. En otras palabras, la tipificación genética directa de, por ejemplo, un millón de PNS puede proveer información de muchos otros PNS (por ejemplo, de otros cuatro millones) que no han sido directamente examinados. Los EAGC también pueden brindar información acerca de variaciones raras en el número de copias. Sin embargo, hay algunos tipos importantes de variaciones genéticas raras para las que el EAGC no da una buena información. Específicamente, variaciones muy poco frecuentes con un cambio en una sola base de la secuencia del ADN (llamadas mutaciones puntuales), que no son detectadas (hay que recordar que los EAGC están diseñados para detectar variantes comunes de bases simples –cualquier variación que tiene una frecuencia poblacional de, por ejemplo, sólo 1 en 1000 es indetectable para el método). No obstante, sabemos que tales variantes raras pueden tener repercusión en la función biológica y algunas influir el riesgo de enfermedad. Por ende, es extremadamente importante tener en cuenta que los EAGC pueden no detectar muchas de las variantes raras que pueden mediar la susceptibilidad a la enfermedad, aunque tengan un efecto muy grande. Este tipo de variantes requieren enfoques basados en la secuenciación (ver más adelante).

Los estudios de asociación del genoma completo se usan ya sea con una muestra grande de casos y controles no emparentados, o con una amplia muestra basada en familias con muchos de sus miembros emparentados. En la práctica, la mayoría de los EAGC se diseñan con casos y controles no relacionados. Una de las razones es que los EAGC para enfermedades comunes requieren de muestras muy grandes para tener un poder estadístico adecuado, y las muestras de casos

y controles no emparentados son generalmente mucho más fáciles y baratas de recolectar que las basadas en familias. Otra consideración práctica importante es que los diseños de casos y controles pueden usar un único y gran conjunto común de controles, en los que su frecuencia de alelos puede ser contrastado con muchos trastornos diferentes. Esto resulta más atractivo desde el punto de vista económico que los diseños basados en familias en los que los controles son específicos para el correspondiente estudio. El estudio Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) de 2000 casos para cada una de 7 enfermedades comunes fue pionero en el diseño de “controles compartidos”. Estas enfermedades fueron comparadas con 3000 controles compartidos en 500 000 variantes comunes del ADN. Una de las enfermedades estudiadas fue el trastorno bipolar, las otras fueron: enfermedad coronaria, enfermedad de Crohn, hipertensión, artritis reumatoidea y diabetes tipo I y II.

El futuro (no muy distante): secuenciación completa del genoma

Una limitación importante de los EAGC se ha enfatizado previamente – esto es que, aunque proveen buena información acerca de variaciones genéticas comunes (polimorfismos), no brindan información acerca de la vasta mayoría de las variaciones raras (como las mutaciones puntuales). El análisis genético perfecto proveería de información completa en cada punto variable del genoma. Aún no hemos llegado a este nivel de tecnología, pero se volverá una posibilidad realística dentro de los próximos años gracias a la llamada “secuenciación de próxima generación”, de modo que será factible determinar la secuencia completa de todo el ADN para cada persona, a un costo aceptable (Mardis 2008).

Mensajes clave de los hallazgos por EAGC para los psiquiatras clínicos

Las próximas secciones delimitan cuestiones importantes que ayudarán a los psiquiatras a entender la dirección de la investigación y a responder a las preguntas de los pacientes

El EAGC es un poderoso método para estudiar enfermedades comunes

El EAGC demostrativo original en humanos fue la identificación del gen que codifica al factor H como un locus de riesgo para la degeneración macular relacionada con la edad (Klein 2005). Este estudio fue muy atípico ya que la variante de riesgo identificada tenía una magnitud del efecto relativamente grande, que fue detectado en apenas

96 casos y 50 controles tipificados para solamente 116 000 PNS. Subsecuentemente, los EAGC generaron la identificación de un gran número de alelos que han sido confiablemente asociados con enfermedades comunes. Estos incluyeron alelos de susceptibilidad para enfermedades no psiquiátricas tales como el asma, la enfermedad coronaria, fibrilación auricular, enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, diabetes tipo I y II, obesidad, cáncer de próstata, cáncer de mama y enfermedad celíaca (Petretto 2007; Corvin 2010). Incluyeron también alelos de susceptibilidad para trastornos psiquiátricos, incluyendo esquizofrenia, trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer y autismo.

Los EAGC están brindando hallazgos robustos en los desórdenes psiquiátricos

Como se mencionó en la sección precedente, los EAGC han contribuido recientemente a la identificación de alelos de susceptibilidad para los trastornos psiquiátricos mayores (Owen 2010). Entre los hallazgos más convincentes estuvo un estudio sobre el trastorno bipolar de aproximadamente 10 000 individuos, reportado en el 2008, que mostró una fuerte evidencia (significativa a nivel genoma completo) de la asociación de dos genes relacionados con la función de canales iónicos con el trastorno bipolar: *ANKK3* (que codifica la proteína anquirina G) y *CACNA1C* (que codifica la subunidad alfa-1C del canal de calcio operado por voltaje tipo L) (Ferreira 2008). Un estudio similar en cerca de 20 000 personas

mostró una fuerte evidencia de la asociación de una variante dentro de *ZNF804A* (que codifica un factor de transcripción de zinc finger) (O'Donovan 2008) con susceptibilidad a la esquizofrenia. Como con cualquier investigación, es importante que haya más estudios y replicación de resultados. El trabajo posterior le dio apoyo a estos hallazgos, así como resaltó más locus de interés (algunos de los cuales se muestran en la tabla 2) (Ripke 2011; Sklar 2011). Es importante enfatizar que aún no se comprenden los mecanismos moleculares que modifican el riesgo. El campo se está moviendo con rapidez. Mientras se escribe este artículo, se han reportado aproximadamente seis locus para el trastorno bipolar de significación estadística al nivel requerido para el genoma amplio, así como alrededor de diez locus para esquizofrenia.

La magnitud de los efectos es generalmente pequeña, de modo que se necesitan muestras grandes

Los EAGC dejan hasta el momento un mensaje muy claro, la importancia de las muestras grandes con poder para detectar magnitudes pequeñas del efecto. Esto es consistente con las predicciones teóricas y, con pocas excepciones, las magnitudes del efecto que se han identificado en estudios sobre enfermedades comunes han sido en el rango de lo pequeño. Por ejemplo, en el EAGC Wellcome Trust Case Control Consortium de siete enfermedades comunes (2007), los cocientes de probabilidades relativas (odds ratio) por alelo de cada locus identificado estuvieron en el rango de 1,2 a 1,5

TABLA 2 Algunos locus con significación estadística en EAGC de psicosis

Fenotipo en el que se identificó originalmente el locus	Cromosoma	Gen(es) contiguo(s)	Función de los genes contiguos	¿Evidencia conocida en otros fenotipos?
Trastorno bipolar	12	<i>CACNA1C</i>	Canal iónico operado por voltaje	Esquizofrenia, depresión mayor
Trastorno bipolar	10	<i>ANKK3</i>	Proteína scaffold; ¹ modulador de los canales de sodio	Aún no
Trastorno bipolar	6	<i>SYNE1</i>	Participa del mantenimiento de la organización nuclear y la integridad estructural	Aún no
Esquizofrenia	2	<i>ZNF804A</i>	Desconocida – se cree que es un factor de transcripción	Trastorno bipolar
Esquizofrenia	1	<i>MIR137</i>	Molécula corta de ARN no codificante que regula la expresión de otros genes	Aún no
Esquizofrenia	18	<i>TCF4</i>	Factor de transcripción	Aún no
Esquizofrenia	11	<i>Neurogranin</i>	Proteína de expresión cerebral que participa de la vía de la proteinkinasa C	Trastorno bipolar
Esquizofrenia	8	<i>MHC</i>	Muchos genes involucrados en el reconocimiento de célula a célula y en la función inmunitaria	Trastorno bipolar

La literatura está evolucionando rápidamente, con más locus que están siendo fuertemente implicados a medida que más muestras se analizan. Los lectores interesados deben ver los trabajos recientes y venideros del Psychiatric Genomic Consortium (<http://pgc.unc.edu/index.php>)

1. Podría traducirse como proteínas "de andamiaje" (N. del T.)

(significando que el alelo de riesgo aumenta la susceptibilidad a lo sumo en un 20–50%). Tener un poder estadístico razonable para detectar tales locus requiere muestras del orden de los 2000 casos y 2000 controles o más. Muchos de los locus identificados más recientemente tienen tamaños del efecto menores, lo que requiere de muestras sustancialmente más grandes, de decenas de miles.

Para cada enfermedad hay muchos alelos y genes de susceptibilidad

Es claro que hay muchos locus de susceptibilidad, con un rango de frecuencias de alelos y de tamaños de efecto, para cada enfermedad familiar común que ha sido estudiada mediante EAGC. De esta manera, a cada momento los datos disponibles (generalmente resumidos vía metanálisis global) proveen solamente un panorama parcial de toda la variación genética que influye en la susceptibilidad a una enfermedad dada. Las muestras más grandes permiten que sean descubiertos más locus. Por ejemplo, se han implicado fuertemente más de 80 locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn mediante los EAGC. Hasta la fecha, los estudios en esquizofrenia y trastorno bipolar han demostrado robustamente menos de 20 locus de susceptibilidad, pero el patrón de asociación de los datos muestra que probablemente haya muchos cientos de miles de alelos comunes que influyen sobre la susceptibilidad a dichos trastornos (Purcell 2009). El número de alelos identificados puede crecer consistentemente a medida que el número de individuos investigados aumenta.

La Genética no constituirá la base de la clasificación o diagnóstico, pero ayudará a ir avanzando hacia entidades nosológicas más útiles.

La Genética molecular nunca proveerá una clasificación simple basada en la genética de las enfermedades psiquiátricas (como tampoco lo hará con otras enfermedades familiares comunes) (Kendler 2006; Craddock 2009a). La noción de que hay “un gen para...” uno o más trastornos psiquiátricos es inapropiada y de ninguna ayuda. Más aun, hay una relación compleja entre el genotipo y el fenotipo que involucra a múltiples genes y factores ambientales, junto con variaciones al azar. Sin embargo, puede esperarse que los hallazgos genéticos ayuden a delinear la relación entre vías/sistemas biológicos específicos y patrones amplios, o dominios, de la Psicopatología (Craddock 2010). De los EAGC en otras áreas de la Medicina está surgiendo un precedente para este entendimiento de los estudios genéticos, los que han revelado relaciones biológicas impensadas

entre las diferentes enfermedades autoinmunes (Lettre 2008). Está claro que los descubrimientos genéticos no se ajustarán claramente a las categorías diagnósticas existentes y que podemos esperar que las asociaciones genéticas nos asistan para encontrar entidades nosológicas más útiles y válidas.

A nivel genético, los trastornos psiquiátricos no son fundamentalmente diferentes a los no psiquiátricos

Aunque la cuestión de los fenotipos representa un desafío particular para la Genética en Psiquiatría, los hallazgos de la Epidemiología Genética, tales como los riesgos de recurrencia familiar y los estimativos de heredabilidad, muestran que varios tipos de enfermedades psiquiátricas mayores están entre los rasgos y enfermedades humanas más influenciados genéticamente (McGuffin 2002). Como en los otros trastornos, es probable que un rango de mecanismos influya sobre el riesgo genético, incluyendo polimorfismos comunes, mutaciones raras y reorganizaciones estructurales. No hay razones teóricas de peso para esperar que los mecanismos genéticos que subyacen a las enfermedades psiquiátricas mayores sean cualitativamente diferentes que aquellos que subyacen a los trastornos no psiquiátricos. Los hallazgos provenientes de los EAGC son consistentes con esto. Nos ayuda a recordar que los trastornos psiquiátricos no son en principio diferentes a los no psiquiátricos.

Variantes raras en el número de copias han sido asociadas fuertemente con el riesgo de esquizofrenia y de otras enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas

Como se mencionó precedentemente, los conjuntos de datos de los EAGC pueden ser utilizados para identificar variantes en el número de copias (VNC) entre individuos y examinar la asociación de una o más de tales variantes con la susceptibilidad a las enfermedades. Usando este enfoque, se ha mostrado que algunas grandes VNC raras aumentan el riesgo de esquizofrenia. La magnitud del efecto es típicamente más amplia que la de los PNS de los alelos de susceptibilidad. Por ejemplo, una VNC que altera el gen *NRXN1* aumenta el riesgo de esquizofrenia unas ocho veces (Kirov 2009). El gen *NRXN1* codifica la proteína neurexin, que actúa en las sinapsis y está implicada en el desarrollo y mantenimiento de la función cerebral normal, mediando la señalización a través de la sinapsis y, al especificar funciones sinápticas, influyendo las propiedades de los circuitos neurales. Al igual que los alelos comunes

de PNS mencionados precedentemente, las VNC de riesgo no son específicas para determinada enfermedad o trastorno. Por ejemplo la VNC del *NRXN1* también aumenta el riesgo de autismo y discapacidad intelectual. Típicamente, las VNC que se han asociado con el riesgo de esquizofrenia son muy extensas, alteran múltiples genes y están asociadas también con un rango de posibles fenotipos psiquiátricos y no psiquiátricos. Estos hallazgos nos sirven como un recordatorio de que la Psiquiatría es en gran medida parte de la Medicina y que la disfunción cerebral se expresa en cuadros clínicos que pueden atravesar diferentes subespecialidades psiquiátricas.

Las predisposiciones genéticas a las distintas categorías diagnósticas de la Psiquiatría se superponen

La falta de especificidad diagnóstica de algunos de los mejor fundamentados locus de susceptibilidad a la esquizofrenia y al trastorno bipolar ha sido una de las más sorprendentes e interesantes observaciones provenientes de los EAGC (Williams 2011). Por ejemplo, el alelo de riesgo del gen *CACNA1C*, identificado originalmente en el trastorno bipolar, se ha mostrado que también incrementa el riesgo para esquizofrenia y para depresión mayor recurrente (no bipolar) (Green 2010). Esto sugiere que un mismo mecanismo subyacente puede jugar su rol en múltiples categorías diagnósticas tradicionales. Aunque esto por sí mismo no invalida los grupos diagnósticos tradicionales, sugiere fuertemente la posibilidad de entidades diagnósticas más biológicamente válidas, basadas en la patogénesis subyacente, que pueden atravesar las categorías descriptivas existentes. La identificación de tales entidades sería buena para los pacientes y para la Psiquiatría.

La identificación de los locus de susceptibilidad ayuda a precisar los sistemas biológicos implicados en la enfermedad

En la historia temprana de los estudios psiquiátricos de asociación genética era habitual investigar variantes específicas de genes candidatos – esto es, genes de los que se sospechaba *a priori* que estaban implicados en la susceptibilidad a la enfermedad. Por ejemplo, genes que codifican los receptores de dopamina o el transportador de serotonina; la selección de los posibles candidatos estaba basada en una hipótesis específica acerca de la patogenia de la enfermedad, a menudo fundada en una extrapolación del conocimiento de la acción de una droga efectiva para el tratamiento. La enorme limitación de tal enfoque era (y sigue siendo) la falta de comprensión de la patogénesis de la enfermedad

psiquiátrica – que es una de las razones mayores para usar un enfoque genético sistemático como el EAGC para identificar los mecanismos de la patogenia. Lo que ha sido notable de los resultados de los EAGC es que los candidatos previamente sospechados no estuvieran implicados. Más aún, se han implicado nuevos genes y de esta manera nuevas proteínas y vías potenciales (tabla 2). Esto abrirá por supuesto vías enteramente nuevas para el estudio y desarrollo de enfoques terapéuticos y preventivos. Aquí es menester destacar explícitamente que la comprensión de mecanismos biológicos no significa que los rumbos terapéuticos y preventivos que se siguen serán todos basados en drogas; es probable que esta mejoría en el entendimiento genere también intervenciones psicológicas y en el estilo de vida.

El tipo más simple de análisis genético de los EAGC considera un PNS a la vez. Sin embargo, existen métodos de análisis de EAGC que buscan identificar patrones de asociación a través del genoma completo que delinearán vías biológicas implicadas en la susceptibilidad a la enfermedad, más que enfocando solamente un solo locus o un solo gen. Posiblemente el hallazgo más interesante y consistente hasta el momento que ha emergido de este enfoque es la participación de los canales de calcio tipo L operados por voltaje en la susceptibilidad al trastorno bipolar (Sklar 2011), con evidencia creciente de una intervención más amplia hacia otros fenotipos psiquiátricos.

Ningún hallazgo justifica todavía el estudio genético clínico pero algunos podrán hacerlo en el futuro próximo

Consideremos el alelo de susceptibilidad para el trastorno bipolar y otros fenotipos psiquiátricos que ha sido consistentemente identificado en el gen *CACNA1C* (cuadro 2). Es común en la población general (frecuencia del alelo del 30%) y está asociado con un incremento muy pequeño del riesgo en quienes lo portan: el riesgo se aumenta un 18%. Con claridad, la mayoría de sus portadores no desarrollan el trastorno bipolar, lo que resalta que deben estar involucrados muchos otros factores (genéticos y no genéticos) para determinar si una persona en particular se enferma y cuándo. Debiera ser intuitivamente obvio que esto no es útil como prueba predictiva, al menos si es la única que se utiliza. En contraste, el conocimiento de que *CACNA1C* está implicado en la patogénesis del trastorno bipolar provee nuevos caminos de investigación para una mejor comprensión de la enfermedad (Craddock 2009b).

Como se explicó, aunque un alelo común del gen *CACNA1C* está fuertemente asociado con

CUADRO 2 Hallazgos en el *CACNA1C*. ¿Entreviando el futuro?

Como se mencionó en el texto principal, la señal de asociación entre el gen *CACNA1C* y la susceptibilidad al trastorno bipolar ocurre en un alelo que está presente en la población normal con una frecuencia de alrededor del 30%. La asociación tiene una alta significación estadística pero la magnitud del efecto es muy pequeña.

Una observación fascinante es que una mutación rara en la secuencia del *CACNA1C* (p. ej. una variante que cambia la secuencia de aminoácidos de la proteína canal de calcio) causa un trastorno multisistémico del desarrollo, el síndrome de Timothy, que afecta muchos tejidos, incluyendo el cardíaco, ocasionando defectos de conducción (no sorprende dada la proteína codificada). De un enorme interés para nosotros psiquiatras es que el 80% de los adultos con síndrome de Timothy padece de desorden de espectro autista. Así, un cambio dramático en la secuencia proteica puede manifestarse en una alta proporción de individuos como espectro autista, mientras que una variante común fuera de la secuencia de codificación ejerce un efecto modesto en el riesgo de trastorno bipolar y otras enfermedades psiquiátricas. Esta observación perturbadora nos da la esperanza que, a medida que delineemos las vías y mecanismos que contribuyen a la enfermedad, entenderemos mejor porqué los fenotipos psiquiátricos son tan variables y co-ocurren comúnmente (p. ej., trastorno del ánimo y espectro autista) – y quizás comprendamos algunas de las asociaciones entre las enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas (tales como los trastornos del ánimo y la enfermedad cardíaca).

susceptibilidad al trastorno bipolar y otros fenotipos psiquiátricos, determinar en una persona la presencia o ausencia de esta variante común del riesgo no tiene una inmediata utilidad clínica. El mismo razonamiento se aplica a las otras variantes comunes que han sido consistentemente asociadas con el riesgo de enfermedad psiquiátrica.

Contrariamente, dadas las magnitudes de efecto más grandes y su potencial para aumentar el riesgo de trastornos físicos, es posible que la determinación de VNC raras pueda tener beneficios clínicos en un futuro inmediato. Por ejemplo, determinar en una persona esquizofrénica la presencia de una VNC que se sabe también aumenta el riesgo de cardiopatía congénita podría ser beneficioso al suscitar más investigaciones cardíacas, lo que podría resultar en beneficios generales para la salud y calidad de vida del paciente. Sin embargo, como con cualquier prueba clínica, se requiere un trabajo sustancial para determinar tanto los beneficios como las desventajas clínicas potenciales antes de que la misma se incorpore a los estudios de rutina.

Quienes trabajan en la Psiquiatría con discapacidad intelectual ya están muy familiarizados con la inclusión de investigaciones genéticas, cuando es apropiado, dentro del estudio clínico. A medida que se desarrolle el conocimiento, otras partes de la Psiquiatría necesitarán ser capaces de abrazar nuevas tecnologías si se demuestra que son de beneficio clínico.

Conclusiones

Se requiere un rango de abordajes de la investigación genética y no genética para ayudarnos a entender mejor los principales procesos biológicos, psicológicos y sociales que contribuyen a la enfermedad psiquiátrica.

Junto con las estrategias complementarias de investigación, las inversiones de tiempo y dinero en los EAGC en curso para los trastornos psiquiátricos tienen el potencial de identificar vías implicadas en la enfermedad y ayudar a la Psiquiatría a dirigirse hacia abordajes de diagnóstico y tratamientos que estén basados en un mejor entendimiento de la patogénesis (Craddock 2010). Esto puede ser de gran beneficio para los pacientes.

Agradecimientos

Estoy agradecido con todos los colegas y colaboradores del Wellcome Trust Case Control Consortium y estoy en deuda con los muchos individuos que han participado y ayudado a la investigación, particularmente aquellos involucrados en el Bipolar Disorder Research Network y el National Centre for Mental Health.

Referencias

- Corvin A, Craddock N, Sullivan PF (2010) Genome-wide association studies: a primer. *Psychological Medicine* **40**: 1063–77.
- Craddock N, Kendler K, Neale M, et al (2009a) Dissecting the phenotype in genome-wide association studies of psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry* **195**: 97–9.
- Craddock N, Sklar P (2009b) Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends in Genetics* **25**: 99–105.
- Craddock N, Owen MJ (2010) The Kraepelinian dichotomy – going, going ... but still not gone. *British Journal of Psychiatry* **196**: 92–5.
- Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al (2008) Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics* **40**: 1056–8.
- Green EK, Grozeva D, Jones I, et al (2010) The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* **15**: 1016–22.
- Kendler KS (2006) Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *American Journal of Psychiatry* **163**: 1138–46.
- Kirov G, Rujescu D, Ingason A, et al (2009) Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **35**: 851–4.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al (2005) Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* **308**: 385–9.

Respuestas**1 b 2 c 3 e 4 d 5 e**

Lette G, Rioux JD (2008) Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics* **17** (R2): R116–21.

Mardis ER (2008) The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends in Genetics* **24**: 133–41.

McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II (eds) (2002) *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford University Press.

O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics* **40**: 1053–5.

Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC (2010) Suggestion of roles for both common and rare risk variants in genome-wide studies of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **67**: 667–73.

Petretto E, Liu ET, Aitman TJ (2007) A gene harvest revealing the archeology and complexity of human disease. *Nature Genetics* **39**: 1299–301.

Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* **460**: 748–52.

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, et al (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics* **43**: 969–76.

Sklar P, Ripke S, Scott LJ, et al (2011) Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics* **43**: 977–83.

Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* **447**: 661–78.

Williams HJ, Craddock N, Russo G, et al (2011) Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross traditional diagnostic boundaries. *Human Molecular Genetics* **20**: 387–91.

Preguntas de elección múltiple

Seleccione la mejor opción, única para cada pregunta

1 **Cuál de los siguientes genes ha sido implicado en el trastorno bipolar y en el síndrome de Timothy:**

- a *MAOA*
- b *CACNA1C*
- c *TF4*
- d *COMT*
- e *NRXN1*.

2 **Cuál de los siguientes no es cierto acerca de los EAGC:**

- a Los EAGC son útiles para detectar variantes genéticas comunes que influyen sobre la susceptibilidad a las enfermedades
- b Los EAGC son útiles para detectar VNC raras que influyen sobre la susceptibilidad a las enfermedades
- c Los EAGC son útiles para detectar mutaciones raras de bases que influyen sobre la susceptibilidad a las enfermedades

- d Los EAGC ya han identificado más de 80 locus de susceptibilidad para la enfermedad de Crohn
- e Los EAGC ya han identificado más de 10 locus de susceptibilidad para trastornos del ánimo y psicóticos.

3 **Cuál de los siguientes es cierto:**

- a La mayoría de las variantes genéticas causan enfermedad
- b La mayoría de las personas con esquizofrenia tienen grandes VNC que se cree causan la enfermedad
- c Las variaciones genéticas que se han encontrado asociadas a las enfermedades psiquiátricas son en general altamente específicas para cada diagnóstico
- d Hallazgos genéticos recientes sugieren que los factores ambientales son muy poco importantes en el desarrollo de las enfermedades psiquiátricas
- e Es probable que haya cientos o miles de locus genéticos que influyen sobre la susceptibilidad a los principales desórdenes psiquiátricos.

4 **Cuál de los siguientes es cierto:**

- a Los EAGC analizan típicamente alrededor de 25 000 000 de PNS en un chip de genotipos
- b Los EAGC son tan poderosos que pueden mostrar hallazgos positivos en los trastornos psiquiátricos con 50 casos y 50 controles
- c Los EAGC fueron desarrollados originalmente en la década del 90
- d La secuenciación del genoma completo será más útil que los EAGC dado que provee información que éstos no pueden dar.
- e Es muy poco probable que la secuenciación del genoma completo esté disponible dentro de la próxima década.

5 **Cuál de los siguientes genes o locus genéticos no han sido fuertemente asociados en los EAGC con los trastornos psiquiátricos (al menos hasta la fecha):**

- a *MHC*
- b *ZNF804A*
- c *MIR137*
- d *CACNA1C*
- e *COMT*.