

La variabilidad del genoma del mexicano. Implicaciones y perspectivas para la investigación en psiquiatría genética en México

Gabriela Ariadna Martínez-Levy,¹ Josué Alberto Vásquez-Medina,² Carlos Sabás Cruz-Fuentes¹

Actualización por temas

SUMMARY

A few months ago the paper entitled «Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico» by Solezzi et al. was published in the *Proceedings of the National Academy of Medicine USA*. Beyond its genuine scientific merits, we consider important to comment and discuss it, as some of their scopes and implications have caused not only a wide interest but also some concern in the scientific community and in society as a whole. We focused particularly in the possible impact that it could have in the development of psychiatric genetics in Mexico and Latin America.

Firstly, a brief recapitulation of the published work is showed, and its principal data are discussed on the ground of the specialized literature.

What is the background of this study and why it is important to develop a HapMap of the Mexican population? It is well known that most of the complex diseases, as is the case for psychiatric conditions, have an important genetic associated component. It is expected that the identification of these genetic factors will be of the most importance in the understanding of etiology, diagnosis, prognosis and therapeutic improvement for psychiatric medicine.

The information provided by the collection of millions of single nucleotide polymorphisms (SNPs) has been used to develop the so-called international haplotype map (HapMap) Project. The human haplotype blocks catalog allows an important reduction in the number of SNPs that are necessary to perform linkage and genetic association studies, mainly those of the Genome Wide Association Studies (GWAS) category.

However, it is recognized that the frequency of these polymorphisms differs significantly among ethnic groups; so the data published by Solezzi et al. are aimed to develop a HapMap particularly oriented to the Mexican mestizo population. This information will be of outstanding importance in studies including Mexican subjects in order to select the most informative group of SNPs and also to control for possible population stratification flaws. However, achievement of these objectives will need much more work to be done, as for example should it be mandatory to analyze a greater number of polymorphisms, develop genome re-sequencing projects and include other Mexican subpopulations in the analysis.

How this results will help psychiatric genetics in Mexico? As noted above, there is substantial evidence that genetics plays an important influence in the phenotypic expression of mental disorders; however, the effort to identify the specific genetic variants associated with psychiatric conditions has not been very successful. Although multiple reasons could be invoked related to this limited success, here we focus in two specific topics.

The first one is related to the candidate gene approach in genetic association studies, in which researchers based on a logic scientific hypothesis evaluate specific genetic variants putatively related to the disorder of interest (i.e. the candidate genes hypothesis). However, the possibility of identification of the associated genetic risk variants is importantly reduced, as the knowledge about complex disorders and particularly those related with mental problems is mostly incomplete. The continuous advances in neurobiological and psychological knowledge provides hope for future improvement and the generation of new ideas. On the other hand, the alternative and technically feasible approach to analyze simultaneously hundred of thousands, even millions, of genetic variants all along the human genome with no regarding of *a priori* candidate genes (as in the Genome Wide Association Studies, GWAS), has reached the psychiatric genetics arena. In this regard, it is worth noting that several published studies of GWAS and psychiatric disorders have recently appeared and have contributed to develop important clues. Particularly interesting are those pointing out to the until recently unexplored role of Copy Number Variants (CNVs) associated to some forms of autism and schizophrenia.

It is worth noting that most GWAS are based in the common disorder-common variant hypothesis (where genetic polymorphisms studied have a frequency >5% in the general population). However, the alternative view of the common disorder-rare variant hypothesis have also been proposed. As most of the rare SNPs have not been identified in the current effort of the HapMap project, a re-sequencing analysis of human genomes of particular ethnic groups seems to be mandatory.

The other relevant issue is related to the following question: Are current psychiatric diagnostic categories proper phenotypes for the study of genetic aspects associated with mental disorders? Diagnosis in psychiatry is based mainly in the identification and interpretation from clinicians of the patient's cardinal symptoms.

¹ Departamento de Genética, Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

² Clínica de Genética Psiquiátrica, Dirección de Servicios Clínicos, INPRFM.

Correspondencia: Dr Carlos Sabás Cruz Fuentes. Departamento de Genética, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México, D.F. Fax. 5513 3722. E Mail: cruz@imp.edu.mx

Recibido: 21 de enero de 2010. Aceptado: 2 de abril de 2010.

However, overlapping of symptoms between nosological categories, comorbidity and changes in natural history of the disorder associated or not to therapeutical improvements are issues hampering efforts in psychiatric genetics.

At this point it is important to recall that psychiatric diagnostic categories have evolved along the last four or five decades after intense discussion among experts. However, even recognizing the clinical virtues of current consensus (integrated for example in the DSM-IV-R), it is clear that is still a pending issue, awaiting the most recent contributions from different areas of knowledge, including genetics.

Moreover, unlike other complex disorders like hypertension or diabetes, where use of clinical and relevant phenotypes, such as blood pressure and levels of blood glucose, can increase the power of genetic analysis, in mental disorders this kind of quantitative phenotypes are rare or unknown, which restrains the process to find genetic variants associated with psychiatric disorders, independently of the study design and the technology of analysis.

In brief, in countries as ours, composed mainly by mestizo population, is of the utmost importance for molecular genetics studies to obtain specific information about its genetic composition. In this sense, the National Institute of Genomic Medicine has made an important contribution; however, and as correctly stated by Solezzi et al., «much more work needs to be done».

We argue that the even the deepest knowledge in genetic variation or use of state-of-the-art technology is not enough to boost the development of psychiatric genetics research. Re-evaluation of current clinical phenotypes and/or identification of new and relevant intermediate or endo-phenotypes in psychiatry are no less important.

Additionally, it will be necessary to integrate to the complex equation of the genetics of complex disorders the seminal role of «environment». In this respect we are strong advocates of multidisciplinary research as the clue for better understanding the etiology of mental disorders.

Finally, we hope this work will help to elucidate some of the questions and concerns originated from the published article by Silva-Solezzi et al.

Key words: Genome, HapMap, Mexican, polymorphisms, psychiatry, complex disorders.

RESUMEN

Los resultados del estudio de la variabilidad genómica del mexicano no sólo han sido comentados en el ámbito científico, sino también han generado inquietud en otros grupos de la sociedad mexicana por sus posibles alcances. Por lo anterior, consideramos importante discutir estos datos con el objeto de intentar establecer su

impacto en la investigación y desarrollo de la medicina genómica en México y Latinoamérica. En específico nos interesa abordar el área de la genética psiquiátrica.

¿Cuál fue el origen de este estudio y por qué es importante desarrollar un mapa de haplotipos de la población mexicana? Se ha reportado que en la etiología de los trastornos complejos, como son los mentales, la genética juega un papel importante. Se espera que la identificación de estos factores genéticos tenga un efecto significativo que ayude a entender la etiología y mejore las intervenciones terapéuticas en psiquiatría.

La información obtenida de la colección de los millones de SNPs que conforman el genoma humano, se ha utilizado para promover el proyecto internacional de HapMap. La generación del catálogo de bloques de haplotipos ha sido de gran importancia para reducir el número de SNPs necesarios para desarrollar estudios de ligamiento y de asociación genética, especialmente los estudios de asociación de genoma amplio (GWAS).

Se ha reportado que la frecuencia alélica de los SNPs varía significativamente entre las poblaciones, por lo que los datos publicados por Solezzi et al. son necesarios para desarrollar el HapMap de la población mestiza mexicana. Esta información será de suma importancia en estudios que analicen sujetos de origen mexicano debido a que permitirá disminuir el número de SNPs analizados, por medio de la selección de los más informativos; así mismo ayudará a evitar los posibles errores por estratificación poblacional. Sin embargo, para lograr estos objetivos todavía hay mucho trabajo por hacer.

¿En qué medida toda esta información impacta en el estudio de los factores genéticos asociados a los trastornos mentales? Como se mencionó anteriormente, existe evidencia considerable que demuestra la influencia de factores genéticos en el desarrollo de los trastornos mentales; sin embargo, todavía no se han encontrado variantes genéticas específicas asociadas a un trastorno psiquiátrico en particular. Las explicaciones para el éxito limitado son diversas, en este trabajo nos enfocaremos en dos: una relacionada con el alcance que pueden tener las metodologías empleadas para la detección de las variantes genéticas de riesgo y otra que concierne a la definición de los diagnósticos en psiquiatría.

Concluimos que los datos sobre la variabilidad genómica publicados por Solezzi et al. constituyen un paso importante en el análisis de la genética de los trastornos complejos en nuestro país.

Por otro lado, a la par de estos avances, será necesario ahondar en la definición de los fenotipos clínicos. Finalmente, es evidente la necesidad de desarrollar investigación multidisciplinaria.

Palabras clave: Genoma, HapMap, mexicano, polimorfismos, psiquiatría, trastornos complejos.

En el número 126 del volumen 21 de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* se publicó el artículo denominado: *Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in México*.¹ Este trabajo ha sido el resultado de un esfuerzo científico inédito en nuestro país que aporta información relevante sobre la variabilidad genómica de una parte de la población de la República Mexicana, la cual en su mayoría proviene del mestizaje ocurrido hace casi 500 años

entre poblaciones de origen principalmente amerindio y español.

Dada la expectativa de los autores de que este esfuerzo inicial sirva de base al desarrollo de la medicina genómica en México, es que hemos considerado necesario recapitular las ideas principales del trabajo arriba mencionado con la intención de establecer los alcances de sus resultados respecto a la medicina en general. Así mismo, una de las disciplinas médicas en las que la genética parece ser

un factor relevante es la Psiquiatría, área de investigación en la que nos hemos enfocado desde hace algunos años, por lo que hemos decidido discutir el impacto que pudieran tener los datos publicados por Solezzi et al. en el desarrollo de la Psiquiatría genética en México.

En primer término será necesario describir los orígenes del esfuerzo del INMEGEN, así como definir conceptos generales importantes.

¿Cuáles son los antecedentes que dieron origen a este estudio? Desde hace ya varias décadas existe un considerable interés por estudiar el papel que tienen los genes en la etiología de los trastornos complejos, entre los que se incluyen sin lugar a dudas los mentales. Se espera que la identificación y la dilucidación de la función que desempeñan sus productos proteínicos tenga un impacto extraordinario en la Medicina y la Biología Humana permitiendo identificar los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades, establecer diagnósticos diferenciales, así como desarrollar nuevos y mejores tratamientos.^{2,3}

En este sentido es relevante discutir, al menos brevemente, uno de los esfuerzos paralelos a la secuenciación completa de los alrededor de 3000 millones de nucleótidos que conforman el genoma humano,⁴ el cual se refiere al esfuerzo mayúsculo de identificar la variabilidad del mismo. A estas diferencias genéticas que se basan principalmente, pero no exclusivamente, en la presencia de cambios puntuales de una sola base nitrogenada también conocidos como polimorfismos de un solo nucleótido (Single nucleotide polymorphism, SNPs),⁴⁻⁶ se les atribuye en gran medida nuestra individualidad biológica, que entre otras cosas permite explicar, al menos parcialmente, la susceptibilidad que existe para desarrollar una enfermedad dada, o bien las diferencias que se observan a nivel individual en la respuesta a ciertos fármacos. A la fecha se han identificado más de 3 millones de estos SNPs, cuyo catálogo se encuentra disponible al acceso público.⁷

Es esencial subrayar el hecho de que aunque casi todas las poblaciones presentan los mismos polimorfismos, las frecuencias en las que estos se encuentran pueden dife-

rir de forma considerable; más aún, estas variaciones se organizan en cúmulos o bloques de haplotipos que parecen ser distintivos según la población a la que uno se refiere. Es sobre esta observación que se sustenta el llamado proyecto internacional del HapMap⁸ (cuadro 1). Este es, a su vez, el antecedente directo del proyecto del INMEGEN denominado *Estructura Genómica y Mapa de Haplotipos de la población mexicana* o como se le conoce coloquial e inadecuadamente, estudio del genoma de los mexicanos.⁹

Y aquí cabe la pregunta de ¿por qué es importante el estudio de la variabilidad del genoma del mexicano para la ciencia en nuestro país? Para dar respuesta a este cuestionamiento es fundamental recordar que a la fecha la identificación de los genes asociados a enfermedades complejas ha representado todo un reto científico, para el cual ha sido necesario desarrollar nuevas y más potentes tecnologías de tipificación molecular, la aplicación de novedosos diseños experimentales así como el empleo de técnicas analíticas y estadísticas muy elaboradas.

En este esfuerzo diversas evidencias, tanto teóricas como experimentales, han privilegiado el empleo de la estrategia de estudios de asociación sobre otras más «clásicas» como los estudios de ligamiento o enlace (*linkage*). Sin embargo, a pesar de sus virtudes los estudios de asociación alélica tienen el riesgo intrínseco de generar resultados inciertos, debido en parte al denominado efecto de estratificación poblacional. Esto es particularmente evidente en el diseño experimental en el que se contrastan las frecuencias alélicas observadas entre grupos de sujetos que presentan la condición de interés (casos), en comparación con aquellos que no la presentan (no casos o controles).¹⁰

Es así que la aportación central del artículo de Silva-Zolezzi et al.¹ es la de poner a la disponibilidad de la comunidad científica información interesante e importante de la variabilidad alélica y de la organización de los bloques de haplotipos para grupos de población mestiza de seis regiones de nuestro país, así como de un grupo indígena. Por lo tanto estos datos podrán ser útiles para los investigadores interesados en el estudio de la genética

Cuadro 1. El proyecto Internacional del HapMap

El proyecto Internacional del HapMap (International Hap Map Project: <http://www.hapmap.org/>) iniciado oficialmente a finales del 2002, ha sido un esfuerzo entre organizaciones públicas y privadas de varios países, en el cual se intenta identificar y catalogar las similitudes y diferencias genéticas de los seres humanos.⁸ La información generada se encuentra accesible al público general en la página de Internet. La meta del HapMap ha sido la de comparar variantes genéticas de distintos individuos con el objetivo de identificar regiones cromosómicas en donde existan secuencias compartidas. En su fase inicial la información recabada incluyó a una decena de individuos de África (Yorubas de Ibadan, Nigeria), Asia (China: Han y Japón) y estadounidenses de ascendencia del norte y oeste de Europa (CEPH). Otros aspectos importantes cubiertos por este proyecto tienen relación con aspectos éticos y de divulgación de la información hacia los grupos de donde se han originado los datos.⁵ Como se describe con más detalle en el texto, la información obtenida en este esfuerzo ayudará a poder mejorar y hacer más eficientes los esfuer-

zos de identificación de los posibles genes involucrados con enfermedades complejas.

El proyecto del HapMap ha demostrado que en el genoma humano las variantes alélicas se organizan en conjuntos o grupos a los que llamamos bloques de haplotipos. Esta organización en bloques entre distintos polimorfismos se genera como resultado de un proceso conocido como desequilibrio de ligamiento. Los bloques de haplotipos se encuentran organizados de manera distintiva para cada población, lo cual a su vez es el reflejo de su historia evolutiva.^{5,11}

El poder conocer cómo se organizan detalladamente estos bloques en las distintas poblaciones permite seleccionar sólo a aquellos marcadores polimórficos que sean más informativos dentro de cada bloque, lo cual disminuye considerablemente el esfuerzo y costo de los estudios de asociación de genoma completo (GWAE, por sus siglas en inglés, cuadro 2).^{5,9,16}

molecular de diversas enfermedades y trastornos, por dos razones principales:

- a) Para alcanzar una cobertura óptima de la variación genética común, permitiendo seleccionar y emplear en los estudios sólo un subconjunto básico de marcadores informativos, lo que redundaría en beneficios en tiempo, esfuerzo y dinero empleado.
- b) Para intentar controlar la variable de estratificación poblacional mediante la inclusión de marcadores informativos de la ascendencia de la población de interés.

En relación al primer inciso consideramos que a pesar de que la tipificación de cerca de 100 mil variantes tipo SNPs (100K) en nuestra población es un esfuerzo loable, éste número de variantes tipificadas es aún limitado, por lo que será menester ampliar la cobertura del genoma analizando un número mayor de polimorfismos. Por ejemplo, en el proyecto internacional del HapMap en su fase III, se reportó recientemente el análisis de más de 1 millón de SNPs en un grupo de sujetos de origen mexicano (n=43) que habita en Los Ángeles, California (HapMap data Phase III/Rel 2, NCBI, build 36, db SNP b129);¹¹ en tanto que en el marco de un esfuerzo internacional, organizado por una empresa farmacéutica, se ha empleado un chip de 500K para analizar a un grupo de sujetos (n= 205) que residen en Guadalajara, Estado de Jalisco, México.¹²

En relación al segundo inciso, los autores reportan la existencia de un grupo de cerca de 90 alelos (definidos como privados) que parecen ser específicos o privativos para las poblaciones mexicanas analizadas. Sin embargo, y como atinadamente los mismos autores indican, será necesario llevar a cabo proyectos amplios de re-secuenciación en estas y otras poblaciones mestizas así como en otros grupos amerindios, para tener datos más específicos.¹ Más aún, la selección de los marcadores informativos de la diversidad genética de la población mexicana tiene el potencial de poder impactar en la aplicación de otra estrategia alternativa de análisis conocida como «mapeo» genético por mestizaje o *admixture map* (cuadro 2). En este sentido, hay que mencionar que ya se han publicado algunos mapas de mezcla genética que son relevantes para las poblaciones Latino Americanas, incluidos los mestizos mexicanos.¹³⁻¹⁷ Finalmente, el esfuerzo de re-secuenciar regiones genómicas

podría permitir la identificación de variaciones poco frecuentes o «raras» que no se incluyen en el HapMap (ver más adelante su importancia).¹³

¿En qué medida toda esta información impacta en el estudio de los factores genéticos asociados a los trastornos mentales? En primer lugar es importante recordar que a lo largo de varias décadas se ha acumulado amplia evidencia derivada de estudios con familias, gemelos y sujetos dados en adopción, que sustentan la hipótesis de que para la mayoría de los trastornos mentales existe un componente heredable y genético. Esto ha estimulado, a su vez, ya desde finales de la década de 1980, el intento de identificar a los genes relevantes.^{10,18} Como se mencionó, los diseños experimentales que se han empleado para tratar de alcanzar esta meta han sido los estudios de ligamiento genético y asociación alélica. Sin embargo, es justo reconocer que a la fecha sólo para ciertos genes o secuencias genómicas se ha obtenido evidencia fidedigna que sustente su posible participación en la manifestación de los trastornos mentales. Las razones que se pueden argumentar para explicar este éxito tan limitado son diversas; sin embargo, aunque su planteamiento y discusión en extenso están fuera del propósito de este artículo (para más información consultar las referencias^{10,18}) consideramos importante discutir, al menos brevemente, dos de estos aspectos, uno de índole metodológico-conceptual y otro de relevancia clínica, pues creemos que sólo así se podrá intentar dar respuesta a nuestro planteamiento original.

El primer aspecto se refiere a la estrategia frecuentemente empleada del gen(es) candidato(s). Esta aproximación propone la existencia de variantes moleculares en la secuencia de un gen o genes, que se sospecha tienen un papel relevante en la etiología del trastorno de interés. Es así que su selección se basa frecuentemente en el conocimiento, que puede ser limitado o aun incompleto, de la función que desempeñan sus productos proteínicos dentro del marco del complejo sistema de elementos, que constituyen la anatomía funcional del Sistema Nervioso en sus distintos niveles (i.e. molecular, celular, tisular, etc.).

Adicionalmente, esta elección se apoya en los datos generados por la investigación en diferentes disciplinas que parecen dar sustento a la proposición. Un ejemplo de ello, en el campo de los trastornos mentales, podría ser la elec-

Cuadro 2. Estudios de mapeo genético por mestizaje

Los estudios de mapeo por mezcla genética o de *admixture*,^{1,3} se basan en el proceso biológico que ocurre cuando se mezclan dos poblaciones, y en los que el flujo génico promueve la generación temporal de bloques de haplotipos más grandes, induciendo un fenómeno conocido como desequilibrio de ligamiento por mezcla genética. Estos estudios asumen que el o los genes causante de una enfermedad tendrán mayor valor de ascendencia en aquellos individuos de la población que tienen el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Así, en teoría, si uno es capaz de calcular el valor de mezcla a lo largo del genoma de una muestra de población mestiza, uno podría utilizar esta información para identificar las variantes causales del padecimiento.³

En los análisis de *admixture* lo que se hace es tipificar paneles de SNPs que contienen marcadores específicos de las poblaciones ancestrales de la muestra a estudiar.^{3,15} Esta estrategia hace que, en comparación con los estudios de GWAS, el número de polimorfismos a analizar sea mucho menor (2000 a 3000 SNPs).³ Asimismo, se ha reportado que el método de mapeo por mezcla genética tiene mayor poder estadístico cuando se aplica a poblaciones cuya descendencia proviene de una mezcla reciente de dos grupos ancestrales. Esta condición se aplica particularmente a los afroamericanos en los Estados Unidos de América así como a muchas de las poblaciones mestizas de Latino-América, como lo es el caso de México.¹⁵

Cuadro 3. Estudios de asociación de genoma completo

Es un tipo de estudio de asociación clásico, en la cual se analizan varios SNPs presentes a lo largo de todo el genoma humano con el propósito de identificar asociaciones genéticas con rasgos observables y/o cuantificables (e.g. presión sanguínea, estatura, etc.) o con la presencia o ausencia de una enfermedad o condición (e.g. diabetes, cáncer, etc.).^{6,21} Este diseño aprovecha los avances tecnológicos recientes en la implementación de plataformas de genotipificación masiva (e.g. Illumina, Affymetrix), que permiten analizar hasta millones de SNPs de forma simultánea, integrando así una fracción importante de la variabilidad genómica humana.

Aunque es un diseño relativamente reciente, existen ya diversos artículos publicados que utilizan esta estrategia. En algunos de ellos se han logrado replicar resultados de otros estudios previos, así como identificar nuevos genes candidatos.⁴⁶

En particular, en los estudios de genoma amplio el número de marcadores que es necesario analizar sigue siendo muy grande (300,000 a 1,000,000 de SNPs), por lo que sólo unos cuantos grupos de investigación en el mundo tienen las herramientas, los recursos tecnológicos, humanos y monetarios para lograrlo.³

ción como candidato del gen que codifica al transportador membranal de serotonina (5HTT o *SCL6A9*) en el estudio de la depresión o la ansiedad, sobre la base de la eficacia terapéutica que tienen los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el tratamiento de estos trastornos y el papel que se propone tiene el sistema serotoninérgico cerebral en múltiples funciones mentales, incluidos aspectos del estado del ánimo.

Sin embargo, y asumiendo que ésta es una apuesta razonable, queda abierta la posibilidad de que no sea el único, ni el más relevante, dando pie al análisis de otros genes candidatos que en este caso podrían ser tanto aquellos relacionados con la función de la neurotransmisión serotoninérgica (e.g. receptores, enzimas de la síntesis y catabolismo), como también de otras moléculas cuya participación se presume se da en niveles más «internos» (*downstream*) en la cascada de eventos celulares. Es así que las posibilidades de identificar de manera inequívoca las moléculas relevantes se ven reducidas.

Un diseño experimental alternativo denominado de asociación de genoma amplio (*genome wide association studies*; GWAS) pretende, por otra parte, solventar estas limitaciones, ya que en este caso no existen candidatos *a priori*⁶ (cuadro 3). Es notable que a pesar de que la información sobre la variabilidad del genoma es muy reciente ya existen reportes parciales de alrededor de 30 GWAS en relación con trastornos psiquiátricos y/o fenotipos de interés para la psiquiatría,¹⁹ sin embargo, en ninguno de los estudios analizados para esta revisión se ha incluido a individuos de origen mestizo mexicano.

Algunos de los resultados reportados por estos estudios son particularmente interesantes (cuadro 4), ya que han identificado señales de asociación positiva en genes que no hubieran sido tomados inicialmente en consideración bajo el concepto de los genes candidatos; ejemplo de ello son las asociaciones descritas entre el gen *ANK3* y la esquizofrenia,⁶ o el gen *CDH13* y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.²⁰ Asimismo, estos hallazgos estimulan la proposición de nuevas hipótesis sobre los posibles mecanismos pato-fisiológicos asociados al trastorno. Sin embargo, y al igual que con los estudios de genes candidatos, uno de los principales problemas que se observa es la falta de replicabilidad y consistencia de los resultados entre estudios.⁶

Por otra parte, cabe mencionar que quizá los resultados más interesantes e intrigantes que han arrojado los GWAS en relación a los trastornos psiquiátricos, sean aquellos que muestran la existencia de variantes en el número de copias de ciertos fragmentos genómicos (CNV, por sus siglas en inglés), que se presentan en un número aún pequeño pero significativo de casos de autismo (cromosoma 16p11.2) o de esquizofrenia (cromosomas 1q21.1 y 15q13.3).^{6,21} Este tipo de alteraciones ejemplifican un nivel de variabilidad estructural que no había sido previamente tomado en consideración en las propuestas sobre el papel que tienen los genes en el desarrollo de los trastornos mentales.

Es importante destacar que en los estudios de asociación de genoma amplio se analizan principalmente variantes que son comunes (i.e. con una frecuencia de más del 5% en la población de interés), lo cual se sustenta en la llamada hipótesis de la enfermedad común –variante común (EC-VC), que en términos generales propone que las enfermedades complejas son causadas por una cantidad aún indeterminada de variantes genéticas, y cada una de éstas, de forma independiente, tiene un efecto limitado o discreto sobre la susceptibilidad a desarrollar y manifestar enfermedades y trastornos, pero que cuando se presentan

Cuadro 4. Ejemplos de estudios de GWAS en el análisis de los trastornos psiquiátricos

Algunos de los genes con los que se ha encontrado asociación en distintos GWAS	Trastornos o enfermedades con los que se asocian
<i>ANK3</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>NDUFAB1</i> , <i>DGKH</i> , <i>MCTP1</i> , <i>NF1A</i> , <i>NEK4</i> , <i>CTNNA2</i>	Trastorno bipolar
<i>ZNF804A</i> , <i>ACSM1</i> , <i>CCDC60</i> , <i>CTXN3</i> , <i>GPC1</i> , <i>ROBO1</i> , <i>TRAF3</i> , <i>TNIK</i>	Esquizofrenia
<i>CDH1</i> , <i>CDH2</i> , Intergénico	Autismo
<i>REG</i> , <i>NART1</i> , <i>CLYBL</i> , <i>SULF2</i> , <i>LIG4</i> , <i>PKD1L2</i> , <i>GSX1</i> , <i>ADAMTS2</i> , <i>C5orf15</i>	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
<i>APO-E</i> , <i>PURL2</i> , <i>TOMM40</i> , <i>CPT1B</i> , <i>APOC</i> , <i>PCD11X</i>	Alzheimer
<i>CCND2</i> , <i>CLOCK</i> , <i>ZNF180</i> , <i>THUMPD2</i> , <i>FUNDC1</i>	Depresión mayor
<i>CTNNA3</i> , <i>CHARNA3</i> , <i>CHRN4</i> , <i>CHRNA4</i>	Dependencia a la nicotina

en conjunto y en ciertas combinaciones muestran efectos aditivos o multiplicativos (y muy probablemente contingentes de la existencia de un determinado «medio ambiente»; ver más adelante), por lo que la presencia de estos factores incrementa substancialmente el riesgo a desarrollar el trastorno.^{6,22,23}

Sin embargo, aun en el supuesto de que los GWAS pudieran ser una estrategia exitosa en la identificación de genes de riesgo, es también posible que no todos los casos se expliquen por la existencia de variantes comunes.^{6,22,23} Por ejemplo, se ha discutido que la magnitud del efecto genético de un *locus* está en relación inversa a la frecuencia de sus variantes alélicas, lo cual sugiere que pocas variantes de relevancia clínica serán comunes, o dicho de otra forma muchas de las variantes relevantes para la enfermedad serán raras.^{24,25}

Es así que algunos autores han planteado la hipótesis de la enfermedad común-variante rara (EC-VR), la cual, en términos generales, plantea la contribución de múltiples variantes de rara o baja frecuencia (entre el 1–5%) que confieren susceptibilidad al desarrollo de una enfermedad o trastorno.²³ En este sentido, se han presentado argumentos para proponer que la diversidad alélica de las variantes de susceptibilidad es mayor que lo que se supone y que esta amplia heterogeneidad alélica limitará de forma importante los esfuerzos de mapeo genómico de las enfermedades bajo las estrategias actualmente empleadas.^{24,25} Por tal motivo persiste la necesidad de identificar a estas variantes raras que no han sido incluidas aún en el HapMap empleando métodos analíticos alternativos como la re-secuenciación de regiones genómicas específicas o aun de genomas humanos completos.^{6,22,23}

Asimismo, destaca el reciente anuncio del arranque del proyecto internacional denominado «1000 genomas», en el que se pretende secuenciar el genoma de al menos ese mismo número de individuos pertenecientes a diferentes grupos de población, lo que permitirá ampliar el detalle de la variabilidad del genoma humano.²⁶ Otra iniciativa a destacar es la denominada del «varioma humano» (*human variome*), que pretende extender el catálogo de mutaciones y variaciones asociadas a fenotipos específicos, incluyendo aquellos asociados a enfermedades comunes; en este esfuerzo se ha enfatizado la necesidad de incluir poblaciones de distintos orígenes étnicos y de países en desarrollo.²⁷ Sin embargo, todos estos esfuerzos en el análisis de la gran base de datos que es el genoma humano, son todavía proyectos en desarrollo por lo que aún desconocemos cuál será su verdadero alcance.

Por otra parte, en el intento de encontrar modelos explicativos de los problemas de la salud mental y los trastornos psiquiátricos, un tema que reviste capital importancia y que debemos comentar, aunque sea brevemente, es el que se refiere a la indudable participación de factores del medio ambiente y su relación con los determinantes genéticos.^{18,28,29} Aunque esta relación ha sido propuesta

repetidamente a lo largo de la historia, no ha sido sino hasta años recientes que se han conjuntado los elementos teóricos, metodológicos y técnicos necesarios para poder explorarla al menos en sus detalles más esenciales.³⁰

Este abordaje holístico se refleja claramente en el número cada vez mayor de artículos en donde se está intentado analizar la interacción entre lo genético y lo ambiental en relación a diferentes fenotipos psiquiátricos. Quizá los ejemplos más ilustrativos son aquellos publicados por Caspi, Moffit y Rutter, en varios destacados artículos que han explorado la interrelación de factores para la depresión y el estrés, los factores de adversidad psicosocial y la conducta disocial o el consumo de cannabis.^{29,31} Aun cuando otros autores han podido replicar algunos de estos datos, consideramos que el campo es aún muy joven para poder establecer su real dimensión.³² Estimulados por estos esfuerzos, nuestro grupo participa actualmente en una serie de estudios orientados a establecer la relación entre variables de adversidad psicosocial y la variabilidad de genes candidatos en relación a la manifestación clínica en la etapa adolescente del TDAH o la depresión, cuyos resultados, anticipamos ahora, serán de los primeros en su tipo para América Latina.

Finalmente, otro factor que consideramos que ha limitado la identificación de genes relevantes para los trastornos psiquiátricos está relacionado con la definición de los propios fenotipos clínicos, o dicho de otra forma ¿Hasta qué punto las categorías diagnósticas psiquiátricas actuales son válidas desde la perspectiva biológico-genética?

Para intentar responder a este cuestionamiento cabe recordar que los criterios que se utilizan para definir a las categorías diagnósticas incluidas en el DSM-IV-TR,³³ así como en la CIE-10,³⁴ y aun en algunas versiones anteriores de éstos, han estado sustentadas en la observación clínica, la investigación empírica, la tradición histórica e incluso consideraciones de naturaleza política. Estos manuales que describen síntomas y precisan cómo estos se organizan para definir un trastorno mental, se han generado a partir de la discusión y consenso entre expertos; además representan desde el punto de vista clínico una referencia básica que facilita el uso de un lenguaje común en la práctica clínica, la enseñanza y la investigación, lo cual ha contribuido sin lugar a dudas al desarrollo de la psiquiatría moderna.³⁵⁻³⁷ Sin embargo, también es claro que la especificidad de las clasificaciones actuales no está sustentada en una evidencia neurobiológica sólida. Por ello, la Asociación Psiquiátrica Norteamericana (APA), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica, están desarrollando un nuevo paradigma que impacte en las nuevas clasificaciones diagnósticas DSM-V (APA) y la CIE-11 (OMS). Este esfuerzo promueve una mayor participación internacional que intente integrar tanto el conocimiento clínico como el experimental.^{35,38-40}

Con base en lo anterior cabe preguntarnos ¿Son las categorías diagnósticas herramientas válidas para estudiar las bases genéticas asociadas a los trastornos mentales? Dada la complejidad de este tipo de trastornos, un síntoma puede ser parte de la definición de diferentes patologías mentales, o más aún un individuo puede cumplir con los criterios diagnósticos para más de un trastorno psiquiátrico; de esta manera puede resultar cuestionable el análisis de estas entidades como variables dicotómicas (presencia vs ausencia del trastorno).^{10,41} Por otro lado, la detección de los síntomas cardinales en estos fenotipos se obtiene básicamente de la descripción de los mismos por parte del paciente, y de su interpretación en tercera persona por parte del psiquiatra, lo que hace complicada su identificación inequívoca.^{10,42} Además, a diferencia de lo que ocurre con otros trastornos complejos como la hipertensión arterial o la diabetes, en donde es posible cuantificar los signos específicos de presión arterial y glucosa en sangre, en los síntomas psiquiátricos esto no es por el momento factible,^{10,42} y menos aun relacionarlos con mecanismos neurobiológicos que pudieran guiar las hipótesis de investigación asociadas a la etiología del trastorno.⁴²

Una alternativa actualmente empleada para extender los alcances de la genética psiquiátrica, es la de identificar y analizar fenotipos intermedios más cercanos a los mecanismos biológicos asociados al trastorno de interés. Algunos de estos pudieran ser heredables, como es el caso de los denominados endofenotipos.^{10,43,44} Sin embargo, aunque esta estrategia ha generado algunos resultados interesantes publicados en la bibliografía médica, éstos no han sido del todo contundentes en sus conclusiones. Algunos autores han argumentado la necesidad de definir claramente a estos fenotipos intermedios ya que de otra forma se repetirían los mismos problemas expuestos anteriormente.⁴¹

En conclusion, debemos destacar que la variación genética que existe entre diversos grupos étnicos es un factor importante en los estudios de asociación y por lo tanto no se deben, *a priori*, extrapolar los resultados obtenidos en estudios efectuados en poblaciones de diferente origen étnico.

En países como el nuestro, que tiene una población mayoritariamente mestiza, el desafío es contar con una adecuada información de su composición genética. En este sentido el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) ha dado un paso importante en el intento de conocer la variabilidad genética de distintas poblaciones mestizas que habitan en nuestro país. Estos datos ofrecen en conjunto una herramienta adicional a los investigadores locales y aun de América Latina interesados en entender la complejidad de los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, y como los autores mismos reconocen, este esfuerzo es sólo uno de los primeros pasos.

En el presente trabajo también se discutió que a la par de los avances que se han venido dando en el entendimiento de la diversidad en la secuencia de nucleótidos que confor-

man el genoma humano, también es deseable ser más específicos en la descripción de los diagnósticos clínicos con el objeto de tener muestras menos heterogéneas así como tomar en consideración factores de riesgo que no sean necesariamente de origen genético. En este mismo sentido consideramos que será sumamente importante fomentar la investigación multidisciplinaria en el entendimiento de los trastornos mentales, así como la apertura a nuevas ideas para el avance en psiquiatría.

Finalmente, esperamos que el presente trabajo ayude a dilucidar muchos de los cuestionamientos originados a partir del artículo publicado por Silva-Zolezzi et al.¹

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Omar Gil y al químico Amado Pérez por sus comentarios a la redacción del artículo.

REFERENCIAS

1. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(21):8611-6.
2. Pine DS, Alegria M, Cook EH, Costello EJ, ED Ronald et al. Avances en las ciencias del desarrollo y DSM-V. En: *Agenda de Investigación para el DSM-V*. Primera edición. Barcelona, España: Masson, SA; 2004; pp. 85-122.
3. Smith MW, O'Brien SJ. Mapping by admixture linkage disequilibrium: advances, limitations and guidelines. *Nat Rev Genet*. 2005;6(8):623-32.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.
5. McVean G, Spencer CC, Chaix R. Perspectives on human genetic variation from the HapMap Project. *PLoS Genet* 2005;1(4):e54.
6. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009;166(5):540-56.
7. Kitts A, Sherry S. The single nucleotide polymorphism database (dbSNP) of nucleotide sequence variation. Consultado en enero de 2009 en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=handbook.chapter.ch5>. [13.10.2009]
8. International HapMap project. URL: <http://www.hapmap.org/>. [11.10.2009].
9. Hidalgo-Miranda A, Silva-Zolezzi I, Barrientos E, March S, Del Bosque Plata J et al. Proyecto mapa genómico de los mexicanos. *Ciencia Desarrollo* 2006;32(191):32-53.
10. Burmeister M, McInnis MG, Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008;9(7):527-40.
11. Duan S, Zhang W, Cox NJ, Dolan ME. FstSNP-HapMap3: a database of SNPs with high population differentiation for HapMap3. *Bioinformatics* 2008;3(3):139-41.
12. Nelson MR, Bryc K, King KS, Indap A, Boyko AR et al. The Population reference sample, POPRES: a resource for population, disease, and pharmacological genetics research. *Am J Hum Genet* 2008;83(3):347-58.
13. Collins-Schramm HE, Chima B, Morii T, Wah K, Figueroa Y et al. Mexican American ancestry-informative markers: examination of population structure and marker characteristics in European Americans, Mexican Americans, Amerindians and Asians. *Hum Genet* 2004;114(3):263-71.
14. Mao X, Bigham AW, Mei R, Gutierrez G, Weiss KM et al. A genomewide admixture-mapping panel for Hispanic/Latino populations. *Am J Hum Genet* 2007;80(6):1171-8.

15. Price AL, Patterson N, Yu F, Cox DR, Waliszewska A et al. A genome-wide admixture map for Latino populations. *Am J Hum Genet* 2007;80(6):1024-36.
16. Tian C, Hinds DA, Shigeta R, Adler SG, Lee A et al. A genome-wide single-nucleotide-polymorphism panel for Mexican American admixture mapping. *Am J Hum Genet* 2007;80(6):1014-23.
17. Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G et al. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 2008;4(3):e1000037.
18. Merikangas KR, Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry* 2003;160(4):625-35.
19. A Catalog of genome Wide association studies URL: <http://www.genome.gov/GWastudies/> [13.08.20093].
20. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009;126(1):13-50.
21. Psychiatric GWAS Consortium Steering Committee. A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2009;14(1):10-7.
22. Bourgain C, Génin E, Cox N, Clerget-Darpoux F. Are genome-wide association studies all that we need to dissect the genetic component of complex human diseases?. *Eur J Hum Genet* 2007;15(3):260-3.
23. Schork NJ, Murray SS, Frazer KA, Topol EJ. Common vs. rare allele hypotheses for complex diseases. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):212-9.
24. Pritchard JK. Are rare variants responsible for susceptibility to complex diseases?. *Am J Hum Genet* 2001; 69(1):124-37.
25. Pritchard JK, Cox NJ. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant...or not? *Hum Mol Genet* 2002;11(20):2417-23.
26. Kuehn BM. 1000 genomes project promises closer look at variation in human genome. *JAMA* 2008;300(23):2715.
27. Kaput J, Cotton RG, Hardman L, Watson M, Al Aqeel AI et al. Contributors to the Human variome project planning meeting. planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat* 2009;30(4):496-510.
28. Rutter M. How the environment affects mental health. *Br J Psychiatry*. 2005;186:4-6.
29. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(7):583-90.
30. Rutter M. The interplay of nature, nurture, and developmental influences: the challenge ahead for mental health. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(11):996-1000.
31. Rutter M. Gene-environment interdependence. *Dev Sci* 2007;10(1):12-8.
32. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301(23):2462-71.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
34. World Health Organization. International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Ginebra: World Health Organization; 1992.
35. Krishnan KR, Psychiatric disease in the genomic era: rational approach. *Mol Psychiatry* 2005;10(11):978-84.
36. Smoller JW, Gardner-Schuster E, Misiaszek M. Genetics of anxiety: would the genome recognize the DSM? *Depress Anxiety* 2008;25(4):368-77.
37. López-Muñoz F, García-García P, Sáiz-Ruiz J, Mezzich JE, Rubio G et al. A Bibliometric Study of the Use of the Classification and Diagnostic Systems in Psychiatry over the Last 25 Years. *Psychopathology* 2008;41:214-25.
38. Zachar P, Kendler KS. Psychiatric disorders: a conceptual taxonomy. *Am J Psychiatry* 2007;164:557-65.
39. Regier DA. Obsessive-compulsive behavior spectrum: refining the research agenda for the DSM-V. *CNS Spectr* 2007; 12: 343-4.
40. Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol Med* 2009;16:1-7.
41. Puls I, Galliant J. The concept of endophenotypes in psychiatric disease: meeting the expectations? *Pharmacopsychiatry* 2008;41(Suppl. 1):S37-43.
42. Insel TR, Collins FS. Psychiatry in the genomics era. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):616-20.
43. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):636-45.
44. Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav* 2006;5(2):113-9.

GLOSARIO

Amerindio: Se define como «Indio Americano». Son los descendientes directos de los pueblos que originalmente habitaron el continente americano.

CNVs: Segmentos grandes de ADN (de cientos a millones de pares de bases) que se repiten de manera variable en la secuencia de nucleótidos que constituyen al material genético. Generalmente ocurren como consecuencia de la delección o duplicación de regiones del ADN.

Desequilibrio de ligamiento entre SNPs: Es la correlación que existe entre dos SNPs que se encuentran cercanos entre sí. Se dice que existe desequilibrio de ligamiento cuando un alelo de un SNP se transmite con otro alelo específico de otro SNP.

Endofenotipo: Son fenotipos intermedios de los trastornos complejos, que se pueden medir, son heredables y co-segregan con la enfermedad en las familias, pero que se pueden encontrar en familiares no afectados. Como por ejemplo la disminución en la supresión del p50 al segundo estímulo auditivo en los pacientes esquizofrénicos.

Estratificación poblacional: Es un problema característico de los estudios de asociación de casos y controles, que ocurre cuando los individuos de la muestra de estudio no tienen los mismos ancestros. Esto se debe a que las poblaciones no presentan las mismas frecuencias alélicas y por lo tanto las diferencias encontradas no necesariamente estarán asociadas al fenotipo de estudio, sino más bien a las diferencias intrínsecas que existen entre las poblaciones.

Estudios de asociación: Examinan si una o más variantes genéticas localizadas en la secuencia de genes candidatos están relacionadas con la presencia de un fenotipo específico a nivel poblacional, a diferencia de los estudios de ligamiento que evalúan la cosegregación de un marcador con la enfermedad entre los miembros de una familia.

Estudios de ligamiento: Están basados en los eventos de recombinación que ocurren durante la meiosis, en donde la probabilidad de que dos áreas genéticas –localizadas en la secuencia de un mismo cromosoma– se transmitan de forma conjunta a través de las generaciones y depende de la dis-

tancia física que exista entre ellas. Estos análisis se realizan en individuos relacionados biológicamente, ya sean hermanos o pedigríes extensos y se evalúa el ligamiento entre marcadores polimórficos del ADN y el estatus de afectado dentro de la familia. Los marcadores que muestran una fuerte co-segregación con la enfermedad se asume que están en ligamiento. La evidencia estadística de ligamiento se mide como *LOD score*, que es el logaritmo base 10 de la probabilidad de que dos *loci* se encuentren ligados, dividido entre la probabilidad de que no haya ligamiento. Convencionalmente se ha considerado que cuando el *LOD score* es mayor a tres, se dice que existe ligamiento.

Haplotipos: Es la combinación de alelos de múltiples *loci*, que se transmiten juntos dentro de un cromosoma. También se pueden definir como un conjunto de SNPs de una sola cromátida que se encuentran estadísticamente asociados, lo que indica que la identificación de un solo alelo en el área genética de estudio nos predice la presencia de los alelos con los que se encuentra asociado.

Mestizo: Individuo que nace de un padre y una madre de razas diferentes. En América los mestizos se originaron de la mezcla entre los grupos amerindios, que habitaron originalmente este continente, y los grupos europeos que llegaron a colonizar después del descubrimiento de América en 1492.

Polimorfismo: Alteraciones o cambios en la secuencia del ADN que ocurren con una frecuencia mayor al 1 % entre los individuos de una misma especie. Funcionan como marcadores genéticos y pueden presentar una o más variantes (alelos).

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido, como por ejemplo cuando ACCGCTC cambia por ACCGATC (en este ejemplo una citosina se sustituye por una adenina). Son los polimorfismos más frecuentes dentro de la secuencia del ADN y en la actualidad los más sencillos de tipificar.

Trastornos complejos: Trastornos causados por la interacción de muchas variantes genéticas con el ambiente.