



Capítulo 63/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

GENÉTICA Y PSIQUIATRÍA

Trabajamos para su tranquilidad...

Genética y psiquiatría

Daniel H. Ebert, MD, PhD

Christine T. Finn, MD

Jordan W. Smoller, MD, ScD

PUNTOS CLAVE

Contexto

- La mayoría de los trastornos psiquiátricos tienen un componente genético. La etiología de los trastornos psiquiátricos refleja una combinación de vulnerabilidad genética y factores del entorno.
- Muchos trastornos psiquiátricos pueden ser familiares y hereditarios debido a la herencia de variaciones genéticas. También pueden deberse a mutaciones genéticas *de novo*, que se encuentran en la descendencia, pero no en los padres o en antepasados recientes.
- Los trastornos psiquiátricos son muy poligénicos, con cientos o miles de variaciones genéticas. Algunas variaciones infrecuentes tienen un gran efecto sobre el riesgo de enfermedad, mientras que las variantes del riesgo más frecuentes tienen efectos individuales modestos.

Historia

- La investigación genética tendrá un impacto en la psiquiatría clínica al proporcionar información sobre las bases moleculares de los trastornos psiquiátricos e identificar nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos.

Retos para la investigación y la clínica

- Los avances en la ciencia genómica y la tecnología de secuenciación del ADN están empezando a facilitar la identificación de genes de susceptibilidad y *loci* genéticos que subyacen a los trastornos psiquiátricos. Aunque se han hecho progresos científicos impresionantes recientemente, nuestros conocimientos sobre la base genética de un gran porcentaje de trastornos psiquiátricos siguen siendo limitados.
- La investigación farmacogenética ha comenzado a identificar variantes genéticas que influyen en la respuesta a los psicotrópicos.

Apuntes prácticos

- Varios síndromes genéticos médicos tienen manifestaciones psiquiátricas prominentes que pueden ser relevantes para el diagnóstico diferencial.
- La genética psiquiátrica está proporcionando información importante para la psicoeducación y el asesoramiento genético.

Perspectiva general

Organización básica del genoma humano

El genoma humano comprende la secuencia completa del ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentra en el núcleo de todas las células humanas nucleadas (los eritrocitos maduros y las plaquetas carecen de núcleo y, por tanto, no contienen una copia del genoma). La secuencia de ADN se distribuye en 23 pares de cromosomas, cadenas largas de ADN que comprenden 22 autosomas y dos cromosomas sexuales. Uno de cada par de los autosomas y los cromosomas sexuales se hereda de cada padre. Los autosomas se numeran del 1 al 22 según el tamaño, y la mayoría están formados por dos brazos divididos por una región llamada centrómero ([fig. 63-1](#)). Al brazo más largo de un cromosoma se le asigna la letra «q» y al brazo corto, la letra «p». Por tanto, el brazo largo del cromosoma 1 se denomina 1q. Las subdivisiones de los cromosomas, identificadas originalmente sobre la base de la tinción cromosómica, se

denominan con números (p. ej., 1q31.2). Sin embargo, tras la secuenciación del genoma humano las referencias a las ubicaciones en los cromosomas pueden hacerse con más precisión según sus posiciones de pares de bases (p. ej., un polimorfismo de nucleótido único en el par de bases 27644225 en el cromosoma 11).

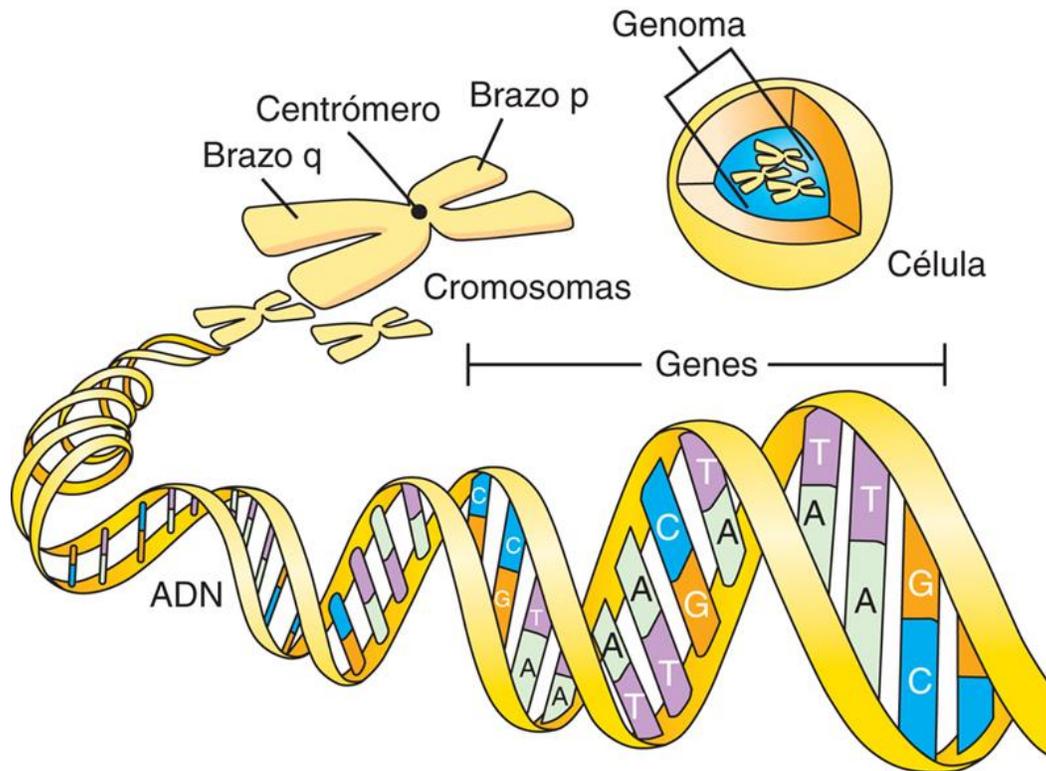


FIGURA 63-1 Organización del ADN humano que se muestra con ampliación creciente.

El ADN codifica las instrucciones para la síntesis de todas las proteínas del cuerpo humano. El propio ADN de doble cadena se compone de una secuencia lineal de nucleótidos adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T) (v. [fig. 63-1](#)). En 2001 se descifró la secuencia del genoma completo, que comprende aproximadamente 3.000 millones de bases.^{1,2} Los genes transmiten las instrucciones para la secuencia de la proteína a través del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que se transcribe a partir de la secuencia del gen y, finalmente, se traduce en la secuencia de aminoácidos de una proteína determinada ([fig. 63-2](#)). El genoma humano contiene aproximadamente 20.700 genes que codifican proteínas. Estos genes comprenden secuencias codificadoras de proteínas (exones), secuencias intermedias (intrones) y regiones que no se transcriben (p. ej., secuencias promotoras reguladoras). Suelen cortarse y empalmarse de forma alternativa, un proceso durante el cual diferentes combinaciones de exones de un gen se empalman juntas, dando lugar a diferentes ARNm que pueden codificar varias proteínas distintas a partir de un gen. Cada gen tiene un promedio de aproximadamente seis transcripciones empalmadas alternativamente. Los exones de los genes codificadores de proteínas cubren el 2,9% del genoma. Estos genes, desde su inicio hasta su codón de parada, incluidos los exones y los intrones, cubren el 33% del genoma.³ La secuencia genómica fuera de los exones que codifican proteínas contiene unidades reguladoras que controlan la expresión génica en los diferentes tipos de células del organismo. En el gran proyecto ENCODE se calculó recientemente que el 80% del genoma tiene una función bioquímica, que comprende el funcionamiento como potenciadores o especies de ARN codificante que pueden regular la expresión génica.³ Un subconjunto significativo de mutaciones genéticas y variantes asociadas a trastornos

psiquiátricos se encuentran fuera de los exones codificantes de proteínas. Estas mutaciones pueden alterar la función bioquímica de ese *locus* genómico, incluida la propia regulación de la expresión génica.

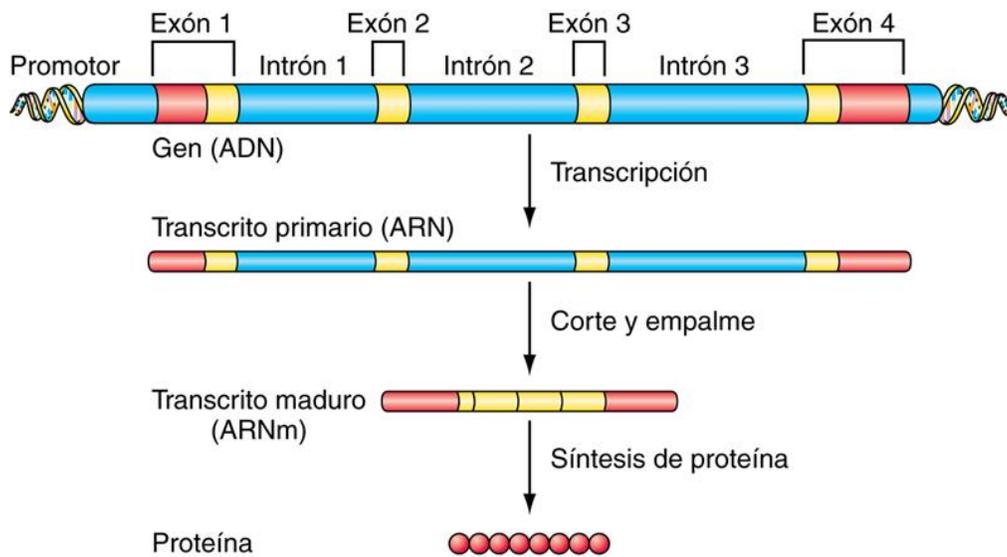


FIGURA 63-2 Estructura de un gen y flujo de información desde el ADN hasta la proteína. (Reproducido a partir de Twyman R: *Gene structure*. ©Wellcome Trust, London, UK, 2003.)

Variación genética y polimorfismo

Aunque todos los seres humanos comparten la mayoría de la secuencia genómica de forma idéntica, existen variaciones importantes (polimorfismos) entre poblaciones e individuos. Algunas de estas variaciones no tienen ningún efecto sobre los rasgos observables, mientras que otras influyen en las diferencias fenotípicas entre las personas. Una forma variante de la secuencia de ADN en un *locus* en particular (posición genómica) se denomina alelo. Debido a que todas las células humanas nucleadas (excepto los gametos) son diploides (portan dos copias de cada uno de los autosomas) un alelo determinado puede producirse en una o en ambas copias de un *locus* genético. Las variantes suelen describirse en términos del alelo mayor (más frecuente) y el alelo menor (menos frecuente). Los polimorfismos en los que la frecuencia del alelo menor es del 1% o menos se denominan mutaciones. A continuación se analizan varias formas frecuentes de variación genética relevantes para los fenotipos neuropsiquiátricos.

Los microsatélites y las repeticiones en tándem de número variable (VNTR) son formas frecuentes de variación genética que implican secuencias repetidas cortas ([fig. 63-3](#)). Los microsatélites comprenden repeticiones de dos a cuatro nucleótidos (p. ej., repeticiones de CA). Estas secuencias repetidas se encuentran generalmente fuera de las secuencias codificantes de aminoácidos, pero su alto grado de polimorfismo las hace útiles como marcadores genéticos en estudios de ligamiento genético. En algunos casos, las repeticiones cortas tienen efectos funcionales.

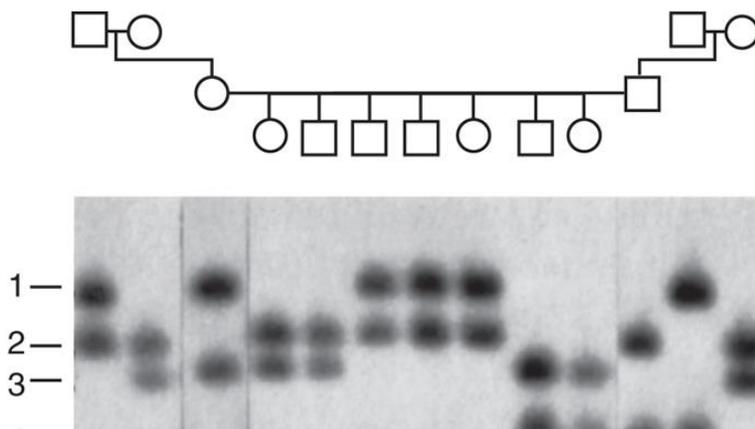


FIGURA 63-3 Herencia codominante de un polimorfismo del ADN autosómico causado por repeticiones en tándem de número variable (VNTR). Los alelos del 1 al 4 están relacionados entre sí por un número variable de secuencias cortas de ADN idénticas (o casi idénticas) (*flechas*). La variación del tamaño puede detectarse después de la digestión con enzimas de restricción y la hibridación con una sonda única que se encuentra fuera de las propias secuencias de las VNTR, pero dentro de los sitios de restricción utilizados para definir los fragmentos alélicos. (Por cortesía de A. Bowcock, Washington University, St. Louis, Missouri.)

Se ha demostrado que los números variables de secuencias de tres pares de bases repetidas, conocidas como repeticiones de tripletes, desempeñan una función en varias enfermedades neurológicas. Por ejemplo, las repeticiones de CAG (que codifica el aminoácido glutamina) en el gen de la huntingtina en el cromosoma 4 causan la enfermedad de Huntington cuando hay más de 40 repeticiones ([fig. 63-4](#)). Los alelos que contienen menos de 35 repeticiones no producen enfermedad, pero, a medida que aumenta la longitud de repetición, la inestabilidad en la replicación puede dar lugar a la expansión de la secuencia de repetición. Esto explica el fenómeno de la anticipación en el que la mutación «empeora» en las generaciones sucesivas, dando lugar a fenotipos patológicos más graves y que se inician antes. Otras enfermedades asociadas a la expansión repetida de tripletes comprenden las ataxias asociadas a cromosoma X frágil y espinocerebelosa, y la distrofia miotónica.



FIGURA 63-4 Repeticiones de trinucleótidos en el exón 1 del gen de la enfermedad de Huntington en 4p16.3. Las repeticiones del triplete CAG producen expansión del

tramo de la poliglutamina y disfunción génica. Los hallazgos clínicos de la enfermedad de Huntington se relacionan con la longitud de la expansión de repetición, y $n > 40$ se asocia a enfermedad.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), en los que una de las cuatro bases del nucleótido se sustituye por otra, son la forma más frecuente de variación genética y se producen en aproximadamente 1 de cada 1.000 pares de bases (pb) de la secuencia de ADN. Debido a que son tan frecuentes (más de 10 millones en el genoma) y pueden tener importancia funcional, los SNP se han convertido en el foco del análisis de asociación genética, el abordaje más extendido para identificar los genes de susceptibilidad en trastornos complejos (v. más adelante). Los SNP pueden afectar a la variación fenotípica a través de varios mecanismos. Un mecanismo sencillo tiene lugar cuando un SNP en el exón de un gen altera o interrumpe las instrucciones para la secuencia de aminoácidos normal del producto génico. Este SNP de secuencia de codificación «no sinónima» puede dar lugar a un producto proteínico anómalo o truncado con función aberrante o sin función.⁴ Además, los SNP que se producen en las regiones reguladoras de los genes (p. ej., promotora) pueden inducir efectos fenotípicos a través de alteraciones en la expresión génica.

Recientemente, se ha observado la incidencia generalizada de variación del número de copias (CNV, *copy number variation*) en el genoma.⁴ Estas variaciones comprenden deleciones, inserciones y duplicaciones de la secuencia del ADN, que varían de kilobases (miles de bases) a megabases (millones) de longitud, y pueden alterar la función del gen o la magnitud de la expresión génica. La extensión y la frecuencia de las variantes del número de copias y su relación con las enfermedades complejas es un área de investigación activa. Los ejemplos de CNV importantes en psiquiatría comprenden la microdelección 22q11, que causa el síndrome velocardiofacial (SVCF)/de DiGeorge y se asocia a enfermedad psicótica,⁵ y la duplicación de 15q11-13 con autismo. Hay una mayor tasa de variantes del número de copias *de novo* (presente en la descendencia pero no en los padres) en el autismo y la esquizofrenia en comparación con los controles.⁴

Desequilibrio de ligamiento y haplotipos

El fenómeno del desequilibrio de ligamiento (DL) es una característica importante del genoma humano. Se refiere a la correlación o asociación de alelos en marcadores polimórficos ligados. Una característica clave de la estructura del genoma humano es que está organizado en regiones de DL alto separadas por regiones de DL bajo. Los marcadores que muestran un alto grado de DL y que residen en el mismo cromosoma (es decir, marcadores cuyos alelos están muy relacionados) se denominan haplotipos. Dicho de otra forma, un haplotipo se refiere a un conjunto de alelos fuertemente asociados en los marcadores a lo largo de una región cromosómica que tienden a heredarse juntos.⁶ El DL surge cuando se produce una nueva variante en un cromosoma (p. ej., debido a una mutación). El cromosoma en el que se origina la variante está rodeado por otros alelos y, por tanto, se hereda junto con estos alelos en la generación siguiente. En sucesivas generaciones, la recombinación de cromosomas y otras mutaciones en los sitios vecinos diluye el grado de relación entre el nuevo alelo variante y los alelos circundantes, degradando la extensión del DL entre ellos. Sin embargo, las poblaciones humanas son relativamente jóvenes, de modo que los tramos de DL han persistido. En las regiones de gran DL hay una diversidad de haplotipo limitada, es decir, solo existen unos pocos haplotipos en la población en estas regiones. En el International HapMap Project se realizó un avance importante en la catalogación de la variación genética y el DL a través del genoma humano.⁷ Un aporte crucial del HapMap fue facilitar los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*; se describen más adelante).

Expresión génica

La expresión génica se refiere al proceso y los productos de la transcripción de genes en ARN y, si es aplicable, a la traducción en una proteína (v. [fig. 63-2](#)). La regulación de la expresión génica implica factores genéticos y epigenéticos. Las influencias genéticas en la expresión comprenden secuencias de ADN en regiones alrededor de genes conocidos como promotores y potenciadores. Estas regiones reguladoras

actúan en parte sirviendo como sitios de unión para factores de transcripción que ayudan a determinar dónde (en qué tejidos) o cuándo (durante qué períodos del desarrollo) se activan o se silencian los genes. Las variaciones de la secuencia en las regiones reguladoras proporcionan otro mecanismo (más allá de las variaciones en las regiones codificadoras de proteínas de los genes) por el cual las diferencias de la secuencia del ADN contribuyen a las diferencias fenotípicas entre individuos y poblaciones.⁸

Otro mecanismo importante para la modulación de la expresión génica implica la regulación epigenética. La epigenética se refiere al estudio de los cambios de la expresión génica hereditarios que no se deben a la variación de la secuencia del ADN.⁹ La cromatina, el complejo de ADN, las histonas y las proteínas no histonas asociadas son el sustrato primario de la modulación epigenética. Las histonas son proteínas muy básicas que se encuentran en el núcleo de la célula; la cromatina consiste principalmente en moléculas de ADN envueltas alrededor de complejos octoméricos de histonas.¹⁰ La configuración de la cromatina puede variar de estar inactiva y condensada (también conocida como heterocromatina) a estar activada y abierta (también conocida como eucromatina).¹¹ Los genes en las regiones de la cromatina condensada son inaccesibles para los factores de transcripción, por lo que están funcionalmente reprimidos, mientras que los de las regiones de la cromatina abierta están disponibles para la activación transcripcional. Los cambios en la estructura de la cromatina (remodelación de la cromatina) pueden dar lugar a importantes variaciones en la expresión génica con efectos descendentes sobre una variedad de fenotipos. Las bases químicas y moleculares de la remodelación de la cromatina y la modificación epigenética de la expresión génica comprenden la acetilación de las histonas (que generalmente aumenta la actividad transcripcional), la metilación de las histonas (que puede aumentar o disminuir la actividad transcripcional) y la metilación del ADN (que generalmente reduce la actividad transcripcional). Una variedad de factores parecen influir en la modificación epigenética de la cromatina y el ADN, como el envejecimiento, el estrés, la dieta, y varios fármacos y drogas.^{9,12} De hecho, la modificación del epigenoma puede ser un mecanismo principal por el que las influencias del entorno se traducen en efectos moleculares sobre la expresión y la acción de los genes.

Varios trastornos neuropsiquiátricos y fenotipos se han relacionado con variaciones epigenéticas, como el síndrome de Rett (RTT; es un trastorno del espectro autista causado por mutaciones en el represor transcripcional *MECP2* que codifica una proteína de unión al ADN metilado), la depresión, la esquizofrenia y la adicción.¹³

Por último, la expresión génica también puede ser regulada por la interferencia del ARN (ARNi) debido a ARN no codificantes, como el ARN de interferencia corta (ARNic), el micro-ARN (ARNmi) y el ARN de horquilla corta (ARNhc). Estos ARN pueden modular la expresión génica mediante varios mecanismos, como la degradación de los ARNm de los genes diana o interfiriendo en la traducción del ARNm en proteínas.¹⁴ Se está investigando activamente la función de estos factores en las enfermedades humanas.

Estructura genética compleja de los trastornos psiquiátricos

La base genética subyacente de los trastornos psiquiátricos es diversa y compleja. Los trastornos neuropsiquiátricos pueden producirse por la mutación en un gen, por variaciones en múltiples genes que en conjunto causan el trastorno o por mutaciones en regiones del genoma que no codifican proteínas.¹⁵ En un subgrupo de trastornos psiquiátricos hay mutaciones en un solo gen que es muy penetrante (es decir, el riesgo de enfermedad en los portadores de la desventaja genética es alto). Las mutaciones en un solo gen que causan enfermedad con alta penetrancia pueden seguir los patrones de la herencia mendeliana clásica, que comprenden la herencia dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. La herencia dominante se produce cuando las variaciones en una sola copia del gen relevante son suficientes para causar la enfermedad. En la herencia recesiva es necesario que se produzcan mutaciones en ambas copias de un gen, en cada alelo, para que aparezca la enfermedad. En la herencia ligada al cromosoma X hay una mutación en un gen de este cromosoma. Los hijos de sexo masculino heredan una copia del cromosoma X, mientras que las hijas heredan dos copias, una de las cuales se inactiva en las células.

Pueden producirse trastornos psiquiátricos debido a la CNV. Esta comprende deleciones, inserciones, duplicaciones e inversiones de regiones del genoma. Algunas de estas CNV son mutaciones infrecuentes

en la población. Hay un mayor número de CNV infrecuentes en personas con autismo y esquizofrenia en comparación con los controles.⁴

Otro subgrupo de trastornos psiquiátricos se originan por mutaciones *de novo*. Una mutación *de novo* se encuentra en el individuo o en la ascendencia reciente. Por ejemplo, puede encontrarse en la descendencia pero no en los padres. La mutación puede haberse producido en el esperma del padre. La edad más avanzada del padre es un riesgo para el autismo, lo que puede deberse a un aumento del número de mutaciones en el esperma de los padres de más edad que da lugar a mutaciones *de novo* en la descendencia que causan el autismo. Algunas CNV son alteraciones *de novo* en el genoma.⁴ En la esquizofrenia existe una tasa excesiva de CNV *de novo*.^{15,16}

Mientras que algunos trastornos psiquiátricos están causados por mutaciones infrecuentes, que comprenden CNV infrecuentes, otro subconjunto de trastornos psiquiátricos parecen estar causados por la combinación de alteraciones en muchos genes.¹⁴ En este contexto, cada variación genética contribuye con un pequeño efecto que, por sí solo, no causaría el trastorno. Solo la combinación de estas variaciones en múltiples genes conduce a la expresión del trastorno psiquiátrico. Esta hipótesis de la base genética de un subconjunto de trastornos psiquiátricos se ha denominado modelo de la enfermedad común, variante común. Los GWAS, que se describen más adelante, pueden ayudar a identificar estas variaciones genéticas frecuentes que pueden contribuir al desarrollo de un trastorno psiquiátrico en combinación con otras variaciones genéticas múltiples. Estas variantes múltiples frecuentes asociadas a trastornos psiquiátricos pueden actuar en rutas moleculares convergentes. Por ejemplo, varios genes asociados a trastornos del espectro autista codifican proteínas que regulan las sinapsis, las conexiones entre las neuronas.¹²

A veces, la base genética subyacente cruza los límites diagnósticos definidos a partir de la experiencia clínica. En un fenómeno llamado pleotropía, un gen particular, o *loci* genéticos, puede aumentar el riesgo de desarrollar múltiples trastornos psiquiátricos diferentes.¹³ Los estudios familiares y de gemelos han proporcionado evidencias de la superposición genética entre los trastornos. Usando datos del GWAS, las variaciones en el canal del calcio dependiente del voltaje, tipo L, subunidad $\alpha 1C$ (CACNA1C) se asocian al trastorno bipolar (TBP) y la esquizofrenia.¹³ En otro ejemplo, en un análisis de una familia extensa con una translocación cromosómica que altera *DISC1*, esta mutación se asoció a múltiples trastornos del estado de ánimo y esquizofrenia.

En un subconjunto de trastornos psiquiátricos, los factores del entorno pueden desempeñar una función principal con respecto a si una composición determinada de variaciones genéticas conducirá al desarrollo de un trastorno. Por ejemplo, el estrés al principio de la vida puede ser un importante factor del entorno que contribuirá al desarrollo de un trastorno psiquiátrico en el contexto de ciertas variantes genéticas. Un mecanismo por el que las experiencias del entorno contribuyen al desarrollo de trastornos psiquiátricos podría ser la regulación de la expresión génica en el cerebro a través de alteraciones en el epigenoma, como la modificación de la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas después de la traducción.¹⁴

Abordajes del estudio de la genética psiquiátrica

El objetivo de la investigación genética psiquiátrica es identificar y describir la base genética de los trastornos psiquiátricos. Generalmente, este proceso implica una serie de preguntas sobre las contribuciones familiares y genéticas que se abordan usando varios diseños de estudio. En los siguientes apartados se presentan los aspectos racionales y metodológicos de cada una de estas herramientas de investigación, comenzando con los estudios epidemiológicos genéticos y abordando después los enfoques genéticos moleculares. En los últimos años, la aparición de potentes técnicas de secuenciación genética ha transformado el estudio de la genética psiquiátrica. Estas nuevas tecnologías comprenden el GWAS, los estudios del genoma completo de variantes del número de copias y la secuenciación del exoma completo.

Epidemiología genética

Estudios familiares

Los estudios familiares abordan la pregunta: ¿el trastorno afecta a la familia? Un trastorno que afecta a la familia puede indicar una etiología genética, aunque la causa puede no ser genética, como factores del entorno compartidos. Además, un trastorno puede no afectar a la familia y tener una etiología genética; parece que un subconjunto importante de trastornos psiquiátricos están causados por mutaciones genéticas *de novo*, que hacen que la enfermedad pueda afectar a la descendencia pero no a los padres.

El diseño de un estudio familiar típico es similar al de otros estudios de casos y controles. Se determinan los casos (probandos afectados) y los controles (probandos no afectados) y se mide la prevalencia de por vida del trastorno entre sus familiares (generalmente de primer grado). Una mayor prevalencia entre los familiares de los probandos afectados es la evidencia de que el trastorno se relaciona con las familias. El riesgo para los familiares de los probandos afectados se conoce como «riesgo de recidiva». Un índice de la fuerza de la familiaridad es la «tasa del riesgo de recidiva» para los familiares de primer grado (λ_1), que se define como la relación entre el riesgo del trastorno en un familiar de primer grado de un individuo afectado y la prevalencia en la población general. Es importante tener en cuenta que la magnitud de estas tasas de riesgo depende tanto del riesgo de los familiares (numerador) como de la tasa base del trastorno (denominador). Incluso cuando el riesgo relativo de un trastorno es alto, el riesgo absoluto para un familiar de primer grado puede ser relativamente bajo si la tasa de base del trastorno es baja. Por ejemplo, los hermanos de los probandos con esquizofrenia tienen un riesgo unas 10 veces superior de la enfermedad en comparación con un individuo seleccionado al azar de la población general ($\lambda_1 \approx 10$). Sin embargo, debido a que la prevalencia en la población es de aproximadamente el 1%, el riesgo absoluto del trastorno para el hermano es solo de alrededor del 10% (con una probabilidad del 90% de no estar afectado). En contraste, la prevalencia de por vida de la depresión mayor es de aproximadamente el 15%, por lo que incluso un aumento de dos veces del riesgo para los hermanos se asocia a un riesgo del 30% de estar afectado. Los estudios familiares también pueden proporcionar información sobre los límites etiológicos o la relación de diferentes rasgos o diagnósticos. Por ejemplo, los familiares de los probandos con síndrome de Tourette (ST) tienen un elevado riesgo de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), lo que indica que estas enfermedades tienen determinantes familiares que se superponen ([tabla 63-1](#)).

Tabla 63-1

Epidemiología genética de algunos trastornos psiquiátricos

Trastorno	λ_1	Tasas de concordancia estimadas		Heredabilidad estimada (aproximada)	Hallazgos genéticos seleccionados
		MC	DC		
TDAH	2-8	51-58%	31-33%	75%	CNV infrecuentes, <i>GRM1</i> , <i>GRM5</i> , <i>GRM7</i> , <i>GRM8</i>
Autismo	50-100	40-90%	0-30%	60-90%	CNV infrecuentes CNV <i>de novo</i> , <i>NRXN1</i> , <i>NLGN3</i> , <i>NLGN3</i> , <i>NRXN1</i> , <i>SHANK2</i> , <i>SHANK3</i> , <i>CNTNAP2</i> , <i>MECP2</i> , <i>CHD8</i>

Trastorno	λ_r^2	Tasas de concordancia estimadas		Heredabilidad estimada (aproximada)	Hallazgos genéticos seleccionados
		MC	DC		
Enfermedad de Alzheimer (de inicio tardío)	2	21%	11%	60%	Inicio temprano: presenilina 1, presenilina 2, proteína precursora de amiloide Inicio tardío: ApoE ($\epsilon 4$), <i>SORL1</i>
Esquizofrenia	10	46%	14%	70-89%	CNV infrecuentes CNV <i>de novo</i> , <i>TCF4</i> , <i>NRGN</i> , <i>ZNF804A</i> , micro-ARN <i>MIR137</i>
Trastorno bipolar	7-10	40-45%	5%	60-85%	<i>CACNA1C</i> , <i>ANKK3</i> , <i>NCAN</i>
Trastorno de depresión mayor	3	23-49%	16-42%	40%	Hallazgos rigurosos limitados; las interacciones entre los genes y el entorno pueden ser clave
Trastorno de angustia	5-7	24%	11%	45%	Hallazgos rigurosos limitados
Trastornos fóbicos	4	13-26%	4-12%	10-39%	Hallazgos rigurosos limitados
Trastorno obsesivo-compulsivo	4	Datos limitados	Datos limitados	30-45%	<i>SAPAP3</i> , <i>SLC1A1</i>
Dependencia de alcohol	2-4	50-58%	32-50%	35-60%	Alelos de <i>ADH</i> y <i>ADLH GABRA2</i>

² λ_r^2 , tasa del riesgo de recidiva para familiares de primer grado: riesgo del trastorno en un familiar de primer grado de un individuo afectado en comparación con la prevalencia del trastorno en la población general.

⁴ Están empezando a identificarse asociaciones y ligamientos genéticos rigurosos. Todavía no se conoce bien gran parte de la base genética de estos trastornos.

Las cuestiones metodológicas pueden influir en la capacidad para interpretar los estudios familiares. Los estudios que utilizan el «método de los antecedentes familiares» se basan en datos transmitidos por los informantes para asignar diagnósticos (p. ej., puede entrevistarse a los probandos sobre sus familiares). Puesto que este método puede ser menos sensible que los métodos de entrevista directa para detectar la psicopatología en los familiares, estos últimos se consideran el método de referencia. El «método del estudio familiar» implica la evaluación directa de los probandos y sus familiares, aunque pueden incorporarse los datos transmitidos por los informantes para hacer diagnósticos «mejor estimados» utilizando toda la información disponible.

Estudios de gemelos

La observación de que un rasgo se agrega en las familias no establece, por sí misma, que los genes influyen en el fenotipo. Los rasgos y los trastornos pueden aparecer en las familias por razones no genéticas. Por ejemplo, las experiencias del entorno compartidas pueden producir la enfermedad en varios miembros de la familia. Los estudios de gemelos y de adopción pueden utilizarse para evaluar, en cierto grado, la contribución de las causas genéticas y del entorno en la agregación familiar.

En los estudios de gemelos se comparan las tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos (MC) (que son genéticamente idénticos) y dicigóticos (DC) (que comparten un promedio del 50% de sus alelos). Los gemelos son concordantes si ambos tienen el fenotipo. Si podemos suponer que las influencias del entorno sobre los gemelos monocigóticos no son diferentes de las influencias del entorno sobre los DC (la «suposición de entornos iguales»), las tasas de concordancia significativamente más altas en los gemelos MC reflejan la acción de los genes. Sin embargo, una tasa de concordancia MC menor del 100% indica que los factores del entorno influyen en el fenotipo. Los estudios de gemelos pueden proporcionar una estimación de la *heredabilidad* del trastorno, que se refiere a la proporción de las diferencias fenotípicas entre individuos de una población que pueden atribuirse a factores genéticos. La varianza total de los fenotipos (V_p) en una población se puede descomponer en un componente genético (V_g) y un componente del entorno (V_e): es decir, $V_p = V_g + V_e$. Por tanto, la heredabilidad es la proporción de la varianza total representada por la varianza genética: (V_g/V_p).

Para los rasgos cuantitativos, la heredabilidad puede estimarse como $2(r_{MC} - r_{DC})$, donde r_{MC} se refiere a correlación fenotípica entre los dos gemelos MC y r_{DC} se refiere a la correlación para los gemelos DC. Para los rasgos categóricos (como el diagnóstico), la tasa de concordancia puede sustituirse por estas correlaciones para obtener una estimación aproximada de la heredabilidad. Hay varias advertencias importantes sobre la interpretación de las estimaciones de la heredabilidad:

- La heredabilidad se refiere a la intensidad de las influencias genéticas en una *población*, no en un individuo en particular, y las estimaciones de la heredabilidad pueden ser diferentes dependiendo de la población estudiada. Una heredabilidad del 60% no dice nada acerca de la contribución de los genes en el riesgo de un fenotipo en un individuo.
- La heredabilidad se refiere a la suma aditiva de todas las influencias genéticas sobre un rasgo en una población. Por tanto, una heredabilidad de 0,8 (80%) indica que los genes contribuyen más a la varianza del rasgo en la población que si la heredabilidad fuera del 40%. Sin embargo, la heredabilidad no proporciona información sobre cuántos genes participan, lo intenso que es el efecto de un gen determinado o lo fácil que será identificar los genes que contribuyen. El número y el efecto de las influencias genéticas en un rasgo a veces se denominan «arquitectura genética».
- La magnitud de la heredabilidad no es un factor predictivo sólido del impacto potencial de las intervenciones del entorno. Una ilustración clásica es el caso de la fenilcetonuria (FCU), un trastorno hereditario recesivo debido a una mutación en el gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, que da como resultado una acumulación tóxica de fenilalanina. Sin tratamiento, la FCU puede producir lesión cerebral progresiva con convulsiones y discapacidad intelectual. Sin embargo, estos resultados devastadores pueden minimizarse mediante intervenciones totalmente del entorno: evitar la fenilalanina en la dieta y administrar suplementos de tirosina.

Estudios de adopción

Los estudios de adopción pueden desentrañar, hasta cierto punto, las influencias genéticas y del entorno sobre las semejanzas familiares comparando las tasas de un trastorno en los miembros de la familia biológica con las de los miembros de la familia adoptiva. Por ejemplo, si un niño adoptado tiene un trastorno con influencias genéticas, los padres biológicos (genética) deben tener un mayor riesgo del trastorno que los padres adoptivos (entorno). Los estudios de adopción proporcionaron la primera evidencia convincente de que los genes desempeñan una función importante en el desarrollo de la esquizofrenia.

Análisis de ligamiento

Los estudios de ligamiento abordan la cuestión de en qué parte del genoma (es decir, en qué región cromosómica) puede residir una mutación patológica o un *locus* de susceptibilidad. El análisis de ligamiento comprueba el grado en que los alelos de dos o más *loci* genéticos se heredan juntos (segregación conjunta) dentro de las familias (lo que se desvía así de la ley de Mendel de la distribución independiente de los *loci*). La probabilidad de que dos *loci* de un cromosoma se segreguen juntos es inversamente proporcional a la distancia entre ellos. Este principio se debe al fenómeno de recombinación entre cromosomas homólogos que se produce durante la formación de los gametos (meiosis). Durante la meiosis, los dos miembros de cada par cromosómico (que comprende un cromosoma materno y un cromosoma paterno) se alinean y se entrecruzan, lo que da como resultado un intercambio de segmentos cromosómicos (recombinación). Cuanto más cerca están dos *loci* en un cromosoma, menos probable es que se separen por un acontecimiento de recombinación.

Si los individuos afectados por un trastorno dentro de una familia tienden a heredar los mismos alelos en un *locus* marcador, esto implica que el *locus* marcador está ligado a (es decir, está físicamente cerca de) un gen que influye en el trastorno. En el análisis de ligamiento clásico (paramétrico), la fuerza de la evidencia a favor del ligamiento se calcula como una puntuación del *logaritmo de las posibilidades* (LOD, *logarithm of the odds*). La puntuación del LOD compara la probabilidad de obtener los genotipos y fenotipos observados cuando existe ligamiento con la probabilidad cuando se asume que no hay ningún ligamiento. Para los trastornos clásicos de un solo gen (mendelianos), una puntuación del LOD de 3 (correspondiente a probabilidades de 1.000:1 a favor del ligamiento) ha sido el umbral para declarar el ligamiento; para los trastornos complejos, como las enfermedades psiquiátricas, se han recomendado umbrales más altos (3,3:4). El análisis de ligamiento con la puntuación del LOD tradicional requiere que se especifique un modelo que comprenda varios parámetros (modo de herencia, frecuencias del alelo de la enfermedad y frecuencias del alelo marcador). Por tanto, el análisis de ligamiento se aplica con más éxito cuando participa un solo gen principal y se conoce el modo de herencia (p. ej., dominante, recesivo).

El grado de ligamiento genético refleja la proximidad de dos *loci* y depende de la frecuencia de recombinación entre ellos. La distancia entre dos *loci* puede expresarse como una distancia genética (en centimorgans [cM]) o una distancia física (en pares de bases). Los *loci* que se separan por recombinación en el 1% de las meiosis están separados 1 cM, que corresponde aproximadamente a una distancia física de 1 millón de pares de bases.

Incluso en el caso de la herencia mendeliana, el análisis de ligamiento puede complicarse por varios fenómenos que pueden atenuar la relación directa entre el genotipo y el fenotipo. Puede ser difícil clasificar con precisión si un individuo está afectado con el genotipo de la enfermedad porque puede haber fenocopias (individuos que tienen el trastorno por razones no genéticas), penetrancia incompleta (individuos con el genotipo de la enfermedad que pueden no manifestar el fenotipo), expresión variable (el genotipo de la enfermedad puede producir un espectro de fenotipos) y heterogeneidad genética (diferentes genes pueden producir el fenotipo independientemente). Es probable que todos estos factores de complicación se apliquen a los fenotipos psiquiátricos y disminuyan la potencia del análisis de ligamiento en este contexto.

Análisis de asociación

Mientras que el análisis de ligamiento examina la herencia conjunta de alelos y fenotipos *dentro* de las familias, el análisis de asociación examina la herencia conjunta de alelos y fenotipos *a través* de las familias (es decir, a través de una población de individuos no emparentados) (fig. 63-5). El análisis de ligamiento pregunta «dónde» reside un gen de susceptibilidad y el análisis de asociación pregunta «qué» variantes genéticas específicas influyen en un fenotipo. En los últimos años, los métodos de asociación han sustituido cada vez más a los métodos de ligamiento para el estudio de enfermedades complejas porque los primeros son más potentes que los segundos para detectar pequeños efectos genéticos. Sin embargo, la asociación entre las variantes opera sobre distancias genómicas mucho más cortas, por lo que se necesitan conjuntos más densos de marcadores genéticos.

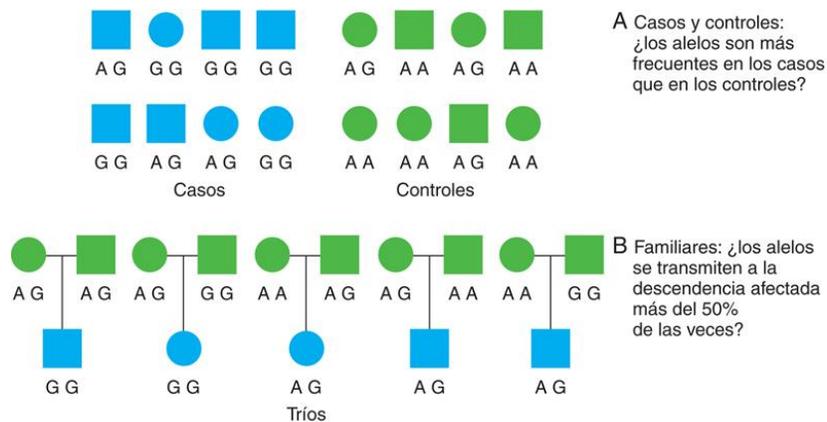


FIGURA 63-5 Diseño de los estudios de asociación genética que muestra los métodos de asociación de casos y controles (**A**) y familiares (**B**).

El tipo más frecuente de estudio de asociación de rasgos complejos es conceptualmente muy similar a los estudios epidemiológicos de casos y controles estándar en los que se compara la frecuencia de un factor de riesgo (p. ej., consumo de tabaco) entre casos (p. ej., individuos con enfermedad arterial coronaria) y controles no afectados. En el contexto genético, el factor de riesgo es un alelo (o haplotipo). La asociación se declara si el alelo es significativamente más frecuente en los casos que en los controles. Sin embargo, este diseño simple se complica por una serie de factores.

La evidencia estadística de asociación puede dar lugar a lo siguiente: 1) asociación directa entre una variante causal y la enfermedad; 2) asociación indirecta entre la enfermedad y una variante genética que está en DL con la variante causal verdadera; 3) asociación confusa debido a la estratificación de la población (en la que los antecedentes genéticos poblacionales son diferentes en los casos y los controles), o 4) asociación falsa debido al azar (que suele producirse debido a múltiples pruebas o a la prueba de variantes que tienen una baja probabilidad previa de asociación).

Estudios de genes candidatos

Hasta hace poco, los estudios de asociación se centraban exclusivamente en los *genes candidatos* –es decir, genes que hipotéticamente influyen en un fenotipo de interés según la evidencia previa–. En general, se han estudiado dos clases de candidatos: candidatos biológicos (seleccionados sobre la base de la evidencia previa de que el gen o la ruta participan en la biología o el tratamiento de un trastorno) y candidatos posicionales (seleccionados según la evidencia procedente de estudios de ligamiento o citogenéticos de que una región genómica alberga genes de susceptibilidad). En genética psiquiátrica, los genes candidatos biológicos frecuentes comprenden los que participan en la neurotransmisión monoaminérgica (p. ej., transportadores, receptores y enzimas implicados en el metabolismo de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina).

Aunque en varios estudios se ha observado evidencia de asociación de algunos genes candidatos, los resultados han sido generalmente incoherentes y la falta de replicación es frecuente. Por lo general, los estudios de genes candidatos no han tenido la potencia suficiente. Cada vez está más claro que se necesitan muestras de gran tamaño (del orden de miles de casos y controles) para detectar los pequeños efectos que es probable que ejerzan los genes que subyacen a los rasgos complejos. Por tanto, los resultados negativos pueden ser poco informativos si la potencia es inadecuada.

Estudios de asociación del genoma completo

En los últimos años, los avances en las técnicas de genotipificación de alto rendimiento, junto con la extensa catalogación de la variación genética, incluidos los SNP, a través del International HapMap Project y el 1000 Genomes Project, han hecho posible el análisis de asociación del genoma completo. Estos estudios hacen uso del hecho de que existe un gran DL en todo el genoma de forma que los alelos de muchos SNP están muy relacionados. Esta técnica de genotipificación se ha utilizado para identificar los genes que influyen en los trastornos complejos y frecuentes, incluidos los trastornos psiquiátricos. A diferencia de los estudios de genes candidatos, los GWAS son «imparciales» en cuanto a que no requieren una hipótesis previa acerca de qué genes son importantes, por lo que ofrecen la oportunidad de descubrir nuevas moléculas y rutas moleculares en la biología de estos trastornos.

Debido al gran número de pruebas estadísticas utilizadas, se necesitan medidas estadísticas rigurosas para controlar las tasas de falsos positivos. Además, por lo general, los GWAS analizan polimorfismos relativamente frecuentes, por lo que los efectos de las variantes de susceptibilidad infrecuentes pueden pasarse por alto. Sin embargo, este abordaje ya ha proporcionado pruebas concluyentes sobre genes específicos para una amplia gama de trastornos médicos complejos frecuentes (como la diabetes, la cardiopatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la degeneración macular, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, y una lista creciente de otros). Además, en los GWAS se han identificado *loci* genéticos asociados al autismo, el TBP y la esquizofrenia, como se describe más adelante en este capítulo.

Variantes del número de copias

Los genomas humanos no solo varían por los SNP, sino también por las CNV.⁴ Estas y las variantes estructurales comprenden deleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones de regiones del genoma. Hay, como promedio, más de 1.000 CNV en el genoma humano. Algunas son alelos frecuentes y otras infrecuentes. Las CNV infrecuentes han recibido gran interés científico en los últimos años y se han asociado a trastornos psiquiátricos.⁴ Los estudios citogenéticos han documentado grandes anomalías cromosómicas asociadas a trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, la deleción de 22q11.2, en el SVCF, se ha asociado a la esquizofrenia,⁵ y la duplicación de 15q11-13 al autismo. Los estudios de las CNV del genoma completo han proporcionado nueva información importante sobre la genética de los trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, hay una mayor tasa de CNV *de novo* (5-10%) en las personas con trastornos del espectro autista en comparación con los controles no afectados.^{4,20-23} Las CNV infrecuentes y grandes (de más de 100 kb) se han asociado a la esquizofrenia.^{24,25} Además, hay una alta tasa de CNV *de novo* en la esquizofrenia (5%) en comparación con los controles.^{4,15,26}

Secuenciación del exoma completo

La secuenciación de todos los exones del genoma de un individuo y la comparación de casos y controles es otro nuevo abordaje de la genética psiquiátrica, facilitado por la rápida disminución del coste de la secuenciación del ADN. La secuenciación del exoma completo puede revelar variantes infrecuentes de un solo nucleótido (mutaciones puntuales) que pueden estar asociadas a un trastorno, como mutaciones de sentido erróneo (mutaciones del ADN que dan lugar al cambio de un aminoácido de la proteína codificada), mutaciones sin sentido (mutaciones del ADN que dan lugar a la parada prematura del producto proteínico) y mutaciones que interrumpen el empalme alternativo de las proteínas. Estas mutaciones puntuales pueden ser mutaciones *de novo* que surgen en la descendencia y no están presentes

en los padres. Recientemente se han publicado los estudios de secuenciación del exoma completo del autismo.²²² Se ha descubierto que las variantes de nucleótido único *de novo*, en particular las mutaciones sin sentido o las que interrumpen el empalme alternativo, se asocian al autismo.²²² El aumento de la edad del padre y de la madre está muy relacionado con el aumento del número de mutaciones *de novo* de un solo nucleótido, probablemente debido a mutaciones en las células germinales de los progenitores.²²³

Interacción entre los genes y el entorno

Los genes operan en el contexto inextricable del entorno, y generalmente se cree que la etiología de las enfermedades psiquiátricas implica efectos aditivos e interactivos de la susceptibilidad genética y los factores de estrés del entorno. Un motivo de la falta de coherencia de los resultados de la asociación genética puede ser que los alelos de riesgo solo tengan efectos observables en el contexto de exposiciones al entorno específicas. Por tanto, el fracaso para medir e incorporar los factores del entorno puede ocultar las relaciones entre el genotipo y el fenotipo.²²⁴ Últimamente, el análisis de la interacción entre los genes y el entorno se ha convertido en un foco importante de investigación, en parte porque los métodos de asociación genética son muy adecuados para analizar los efectos aditivos e interactivos de múltiples factores de riesgo. Irónicamente, se ha convertido en una cuestión más sencilla medir la variación genética que los factores de riesgo del entorno: el genoma es finito, pero el entorno es casi ilimitado. Puede ser difícil identificar qué factores del entorno candidatos son relevantes y captar sus efectos longitudinales. Además, es probable que las muestras deban tener un tamaño muy grande para conseguir una potencia adecuada para analizar estas interacciones.

Fenotipos intermedios y endofenotipos

Con la llegada de métodos de genotipificación de alto rendimiento y la disponibilidad de grandes cohortes clínicas, el paso limitante de la velocidad en la identificación de genes de susceptibilidad para trastornos psiquiátricos puede ser la incertidumbre acerca de la definición del fenotipo. Aunque las constelaciones de síntomas utilizadas como criterios de diagnóstico en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* han sido útiles en la práctica clínica, es poco probable que sean las definiciones fenotípicas óptimas para los análisis genéticos. Con pocas excepciones, estos criterios se basan en los síntomas subjetivos u observables que pueden ser reflejos distantes de cualquier neurobiología subyacente influenciada por los genes. Esto hace el estudio de la genética en psiquiatría aún más difícil que en otras áreas de la medicina en las que son posibles las mediciones directas de los fenotipos biológicos pertinentes (p. ej., concentraciones hormonales, histopatología). Ante esto, ha habido un gran interés en la identificación de fenotipos relacionados con trastornos psiquiátricos que están más cerca del sustrato genético que las definiciones clínicas de los mismos trastornos. Captar más directamente los efectos de los genes, como «endofenotipos» o «fenotipos intermedios», podría evitar la necesidad de muestras de gran tamaño, no factibles, en los estudios genéticos; además, mediante el modelado de los aspectos más fundamentales de las enfermedades psiquiátricas, estos fenotipos podrían ayudar a aclarar la arquitectura fenotípica subyacente e incluso presentar una nueva nosología que no se base exclusivamente en las listas de comprobación de los síntomas.

Gottesman y Gould²²⁵ destacaron cinco características deseables de un endofenotipo posible: se asocia a enfermedad en la población, es hereditario, es principalmente independiente del estado (presente incluso cuando la enfermedad no está activa), hay segregación conjunta con la enfermedad dentro de las familias, y el endofenotipo que se encuentra en los miembros de la familia afectados se encuentra en familiares no afectados con mayor frecuencia que en la población general.

Se ha propuesto un gran número de endofenotipos y fenotipos intermedios para los trastornos psiquiátricos, aunque los datos relativos a los cinco criterios mencionados antes no están disponibles para muchos de ellos. Un ejemplo de un endofenotipo que parece cumplir la mayoría de los criterios es la inhibición de las respuestas evocadas de P50 a estímulos auditivos repetidos, un fenotipo que puede ser la base de las anomalías del control de la puerta sensitiva que se observa en la esquizofrenia.²²⁶ Un déficit de la inhibición de P50 se ha asociado a la esquizofrenia, y el fenotipo parece ser hereditario y con

cosegregación con la enfermedad en las familias.^{42,43} El ligamiento de la alteración de la inhibición de P50 se ha relacionado con un *locus* del cromosoma 15q, adyacente al gen del receptor α -7 nicotínico,⁴⁴ y los análisis posteriores han proporcionado pruebas de que las variantes en el promotor de este gen se asocian a la inhibición de P50 y a la esquizofrenia.⁴⁵ En un estudio reciente de identificación de *loci* genéticos asociados al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) se realizó un GWAS usando el endofenotipo de concentraciones elevadas de la proteína tau y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo, biomarcadores que se sabe que están asociados a la EA.⁴⁶

Los fenotipos de las pruebas de neuroimagen son atractivos para los estudios genéticos porque miden directamente la estructura o la función del cerebro. En la creciente bibliografía sobre la genética de las pruebas de imagen⁴⁷ se han identificado varias relaciones entre el genotipo y el fenotipo que implican variantes genéticas específicas. Por ejemplo, el polimorfismo del promotor funcional en el gen del transportador de serotonina (*5HTTLPR*) se ha asociado a un aumento de la reactividad de la amígdala y a la disminución del acoplamiento de los circuitos corticolímbicos, y los fenotipos de las pruebas de neuroimagen se han relacionado con la biología de los trastornos de ansiedad y depresión.^{48,49} Se han realizado otros estudios sobre polimorfismos funcionales en la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y se ha considerado que los fenotipos corticales prefrontales son la base de los déficits de la memoria de trabajo y la falta de regulación dopaminérgica en la esquizofrenia.^{42,45}

Genética de los trastornos psiquiátricos

Aspectos genéticos de la psicopatología

Cada vez hay más pruebas de que muchos trastornos psiquiátricos tienen un componente genético, y los estudios de genética molecular han comenzado a proporcionar evidencias de variantes en los genes y *loci* genéticos que conducen a estos trastornos (v. [tabla 63-1](#)). Antes de la llegada de las nuevas técnicas genómicas era difícil replicar muchos de los hallazgos de ligamiento y asociación, lo que destaca la necesidad de interpretar con precaución los resultados de esos estudios. Indudablemente, algunos de estos hallazgos han sido falsos positivos, pero la falta de replicación también puede deberse a una potencia insuficiente, a las diferencias en el diagnóstico y la definición del fenotipo, y a la heterogeneidad genética (genes diferentes que actúan en muestras diferentes). En los últimos años, el uso de las nuevas técnicas genómicas, con muestras de gran tamaño con potencia estadística suficiente, ha comenzado a proporcionar nueva información rigurosa sobre la base genética de los trastornos psiquiátricos. Todavía no se comprende bien cómo las variaciones en los genes y *loci* genómicos que se han asociado a los trastornos psiquiátricos conducen realmente a la psicopatología.

Trastornos de la infancia y la adolescencia

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Epidemiología genética

Numerosos estudios familiares han demostrado que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) afecta a las familias. Los familiares de primer grado (padres y hermanos) de los probandos con TDAH tienen de dos a ocho veces más riesgo del trastorno que los de los controles.⁴⁶ Los estudios familiares también indican que el TDAH y la depresión comparten determinantes familiares,⁴⁷ y que el TDAH con trastorno de la conducta o bipolar puede ser un subtipo familiar distinto.^{48,49} En la mayoría de los estudios de gemelos se han demostrado tasas de concordancia significativamente superiores en los gemelos MC en comparación con los DC. La estimación de la heredabilidad media a partir de 20 estudios de gemelos es del 76%.⁴⁶

Estudios de genética molecular

En los GWAS no se han podido identificar *loci* asociados al TDAH significativos en el genoma completo. Es posible que hasta la fecha las muestras hayan sido demasiado pequeñas para que los estudios tuvieran

la potencia estadística suficiente para identificar estos *loci*. Hay un aumento de la carga de CNV grandes e infrecuentes en los pacientes con TDAH en comparación con los controles.^{31,32} Las duplicaciones de 16p13.11 se han asociado al TDAH.³³ Las CNV infrecuentes que afectan a *GRM1*, *GRM5*, *GRM7* y *GRM8* también se han asociado a un mayor riesgo de TDAH;³⁴ los GRM son receptores metabotrópicos de glutamato que modulan las sinapsis excitadoras, lo que indica una función importante de la neurotransmisión glutamatérgica en la patogenia del TDAH. Un estudio reciente, en el que se usaron datos del GWAS, proporcionó evidencias de que el TDAH y la esquizofrenia comparten susceptibilidad genética, aunque pequeña.³⁵

Autismo

Epidemiología genética

El autismo se produce predominantemente por mutaciones genéticas.³⁶ El riesgo de autismo en los hermanos de los niños afectados es aproximadamente del 2 al 7%, que es de 50 a 100 veces superior a la prevalencia en la población general.³⁷ Cuando se considera el «fenotipo autista más amplio» (que comprende los trastornos del espectro autista y las anomalías leves de la función social y del lenguaje), el riesgo para los familiares de primer grado puede llegar al 10-45%.³⁸ Las tasas de concordancia en los gemelos MC son mucho más altas (40-90%) que las de los gemelos DC (0-30%), y se ha estimado que la heredabilidad está en el rango del 40 hasta el 90%.³⁹ La edad más avanzada de los padres se ha asociado a un aumento modesto del riesgo de trastornos del espectro autista entre la descendencia.^{31,33}

Estudios de genética molecular

Una causa importante de los trastornos del espectro autista son las mutaciones *de novo* en la línea germinal. Los estudios de las CNV han revelado una alta tasa (10 veces mayor que en los controles) de CNV *de novo* en los trastornos del espectro autista. Los individuos con autismo también tienen un número total más alto de CNV infrecuentes en comparación con los controles. Las causas moleculares son poligénicas. Hasta de 400 a 1.000 *loci* genéticos pueden estar implicados, una cifra estimada en los estudios recientes de mutaciones exónicas *de novo* en el autismo.⁴⁰ Las CNV en 16p11.2, 15q11-13 y 22q11.2, las deleciones en *NRXN1* y las duplicaciones en 7q11.23 se han asociado de forma reproducible al autismo.^{21,39} Las mutaciones infrecuentes en *NLGN4* (que codifica la neuroligina 4), *NLGN3* (neuroligina 3), *NRXN1* (neurexina 1), *SHANK3* y *SHANK2* se han asociado al autismo;⁴² estas proteínas participan en el ensamblaje y la función de las sinapsis. La neuroligina 4 es una molécula de adhesión celular postsináptica y la neurexina 1 es una pareja de unión presináptica para las neuroliginas. Variantes infrecuentes y frecuentes de *CNTNAP2* se han asociado al autismo; *CNTNAP2* es otro miembro de la familia neuroligina y es una molécula de adhesión celular. *SHANK2* y *SHANK3* son moléculas de andamiaje postsinápticas importantes para el funcionamiento de las sinapsis. En la secuenciación reciente del exoma se han descubierto mutaciones exónicas *de novo* en *SCN2A*, *KATNAL2*, *CHD8*, *FOXP1*, *NTNG1*, *GRIN2B* y *LAMC3*.^{38,39,41,42} En conjunto, estos nuevos hallazgos genéticos indican la importancia del desarrollo y la función de las sinapsis en la patogenia del autismo.⁴² El autismo o los síntomas autistas también se producen en varios trastornos genéticos médicos para los que se han identificado genes específicos, como la neurofibromatosis (genes *NF1*, *NF2*), la esclerosis tuberosa (*TSC1*, *TSC2*), el cromosoma X frágil (*FMR1*), el RTT (*MECP2*) y el síndrome de Angelman (*UBE3A*).⁴² Los estudios de estos síndromes genéticos con características de autismo penetrantes están proporcionando información sobre los mecanismos moleculares que pueden dar lugar a los trastornos del espectro autista.⁴²

Síndrome de Tourette

Epidemiología genética

En los estudios de agregación familiar se ha descubierto un aumento del riesgo de aproximadamente de 5 a 15 veces en los familiares de primer grado de los probandos con ST en comparación con la población

general (7-18 frente al 1-2%, respectivamente).⁴⁰ Hay evidencias de la expresión variable de la predisposición genética para el ST; por ejemplo, los familiares de los probandos con ST tienen un mayor riesgo de TOC y de tics crónicos motores o vocales.⁴¹ Las tasas de concordancia en los gemelos MC (50-70%) son significativamente mayores que las tasas en los gemelos DC (9%).⁴² El ST se produce con una proporción hombres:mujeres de aproximadamente 4:1.

Estudios de genética molecular

En un estudio de ligamiento se encontraron *loci* genéticos asociados al ST en el cromosoma 2p. En el mapeo citogenético de un árbol genealógico del trastorno de Tourette se descubrió una mutación infrecuente en *SLITRK1*, que puede regular el crecimiento dendrítico en el cuerpo estriado.^{43,44} Los estudios citogenéticos de otros árboles genealógicos revelan alteraciones en *CNTNAP2* y *Neurologin4X*, genes que también participan en el autismo y la esquizofrenia.⁴⁵ En un GWAS reciente del ST en el que se utilizaron cerca de 1.500 casos de ST, no se encontró ningún *locus* genético significativo en el genoma completo.⁴⁶ Puede que sea necesario un número mayor de casos de ST para conseguir la potencia estadística suficiente en el GWAS para detectar asociaciones genéticas con el ST.

Demencia

Enfermedad de Alzheimer

Epidemiología genética

El componente familiar de la EA de inicio temprano (antes de los 60-65 años) está bien establecido, y se han identificado tres genes específicos que influyen en esta enfermedad (v. más adelante). La herencia de la EA de inicio temprano sigue un patrón autosómico dominante, pero es poco frecuente, con una prevalencia inferior al 0,1%.⁴⁷ La EA de inicio tardío es mucho más frecuente y tiene una etiología más compleja. Tener un familiar de primer grado afectado se asocia a un aumento del riesgo de EA de aproximadamente 2,5 veces.⁴⁸ En los estudios de gemelos se ha estimado que la heredabilidad de la EA de inicio tardío es del 48 al 60%.^{49,50}

Estudios de genética molecular

Se ha demostrado que las mutaciones en tres genes –*proteína precursora de amiloide*, *presenilina 1* y *presenilina 2*– producen la EA de inicio temprano con una herencia autosómica dominante. Juntos, estos genes representan aproximadamente el 13% de los casos de EA de inicio temprano.⁵¹ *Presenilina 1* y *presenilina 2* regulan la escisión de la proteína precursora de amiloide. Estos genes de riesgo indican una función clave del amiloide en el desarrollo de la EA. El gen *apolipoproteína E* (*APOE*) se ha asociado a la EA de inicio tardío. Existen tres alelos frecuentes de *APOE* ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$), y es el alelo $\epsilon 4$ el que aumenta el riesgo de EA de inicio tardío. A diferencia de los genes autosómicos dominantes implicados en la EA de inicio temprano, el *APOE- $\epsilon 4$* es un alelo de susceptibilidad que actúa como un factor de riesgo para la enfermedad, pero no es una causa necesaria ni suficiente. Un efecto principal del alelo $\epsilon 4$ es que reduce la edad de inicio de la EA;⁵² en las personas con dos copias del alelo, la EA se inicia a una edad más temprana en comparación con los individuos con otros genotipos *APOE*. En los últimos años, en los GWAS de la EA de inicio tardío y frecuente se han relacionado *CLU*, *PICALM*, *CR1*, *BIN1*, *EPHA1*, *MS4A*, *CD33*, *CD2AP* y *ABCA7* como *loci* asociados al riesgo de EA; estos genes proporcionan un conocimiento de la patogénia de la EA.⁵³⁻⁵⁵ Los genes *CLU* y *CR1* codifican reguladores del sistema del complemento, lo que indica una función de la inflamación, el sistema inmunitario y el complemento en la EA. Los genes *BIN1*, *PICALM* y *CD2AP* codifican proteínas que participan en la endocitosis, una ruta importante para el procesamiento de la APP y la formación de β -amiloide. Los genes *APOE*, *CLU* y *ABCA7* codifican proteínas que participan en el metabolismo lipídico y del colesterol. Además, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo para la EA. Estos factores de riesgo del entorno y genéticos indican que el metabolismo del colesterol y los lípidos influyen en la EA. El *EPHA1* codifica un miembro de la subfamilia del receptor de efrina que participa en la orientación axonal y la plasticidad sináptica. Otros genes se están relacionando con la EA,

como *SORL1*.^{26,28} En www.alzforum.org se mantiene una base de datos *online* de los estudios de asociación y los resultados de los metaanálisis (AlzGene). El alto riesgo de EA entre las personas con síndrome de Down (trisomía 21) se ha atribuido en gran medida a la triplicación del gen de la *proteína precursora de amiloide* en el cromosoma 21. Generalmente, en estas personas la EA empieza en la sexta década de vida.

Trastornos psicóticos

Esquizofrenia

Epidemiología genética

En los estudios familiares de la esquizofrenia se ha demostrado repetidamente que el trastorno es familiar. El riesgo de por vida en la población es de aproximadamente el 1%, mientras que en los familiares de primer grado es de alrededor del 10%. El riesgo se reduce aproximadamente al 4% en los familiares de segundo grado y al 2% en los de tercer grado.²⁹ Hay pruebas de que la expresión variable de la diátesis genética subyace a la esquizofrenia. Por ejemplo, el trastorno esquizoafectivo y los trastornos de la personalidad del grupo A son más frecuentes en los familiares de los probandos esquizofrénicos. La tasa de concordancia en los gemelos MC (aproximadamente el 50%) supera mucho la de los gemelos DC (aproximadamente el 15%). Se ha estimado que la heredabilidad de la esquizofrenia es del 70-89%.^{28,30} Los estudios de adopción han demostrado que la prevalencia de la esquizofrenia es significativamente mayor (aproximadamente cuatro veces) en los familiares biológicos que en los familiares adoptivos.

Estudios de genética molecular

Los últimos estudios han proporcionado pruebas de una función de las variantes genómicas estructurales tanto frecuentes como infrecuentes en la etiología de la esquizofrenia. Las CNV infrecuentes y grandes (> 100 kb) se han asociado a la esquizofrenia.^{31,32} Estos estudios muestran que la esquizofrenia se asocia a una tasa global más alta de CNV *de novo* en comparación con los controles. La delección grande (~ 3 Mb) en 22q11.21 causa el SVCF y hace tiempo que se sabe que aumenta significativamente el riesgo de esquizofrenia. Se ha descubierto que las CNV que afectan a *NRXN1*³³ (neurexina 1, molécula de adhesión celular presente en las sinapsis) y *VIPR2*³⁴ (el receptor 2 del péptido intestinal vasoactivo, un receptor para un péptido que actúa como un neurotransmisor) se asocian a la esquizofrenia. Las variantes genómicas frecuentes también se han asociado a la esquizofrenia utilizando GWAS con muchos miles de casos y controles. En esta etiología poligénica, la combinación de múltiples variantes genómicas frecuentes juntas puede dar lugar a un subconjunto de casos de esquizofrenia. Hay más de 100 *loci* significativos para el genoma completo, incluida una fuerte asociación con el *locus* del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (un *locus* con muchos genes y elementos reguladores de la expresión génica; la variación causal asociada a la esquizofrenia no está clara).^{31-35,245} Otros *loci* genómicos asociados a la esquizofrenia comprenden *TCF4* (un factor de transcripción que participa en la neurogenia), *NRGN* (un sustrato de la proteína cinasa postsináptica que participa en el aprendizaje y la memoria) y *ZNF804A* (un factor de transcripción implicado en la regulación de la conectividad neuronal).^{44,45,38} En un GWAS para la esquizofrenia que implicaba variantes de riesgo en el *locus* *MIR137* del ARNmi, se consideró que un ARNmi orienta y regula varios otros genes que participan en la esquizofrenia.³⁶ Los hallazgos genéticos en la esquizofrenia están convergiendo en rutas biológicas que participan en la función sináptica, la regulación inmunitaria, la señalización del canal del calcio y los objetivos de la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP).

Trastornos del estado de ánimo

Trastorno bipolar

Epidemiología genética

Los datos de casi 20 estudios familiares han documentado que el TBP es familiar.⁸² En general, una estimación resumen del riesgo familiar indica que el riesgo de recidiva del TBP en los familiares de primer grado de los probandos bipolares es de aproximadamente el 10% (tasa de riesgo de recidiva de aproximadamente 10), mientras que el riesgo del trastorno de depresión mayor (TDM) unipolar es de alrededor del 15-20% (tasa de riesgo de recidiva de aproximadamente 2 a 3). El aumento del riesgo familiar se ha asociado al TBP de inicio temprano. Las tasas de concordancia son sustancialmente más altas en los gemelos MC (aproximadamente el 40-45%) que en los gemelos DC (en torno al 5%), y se ha estimado que la heredabilidad del TBP es de alrededor del 60-85%.^{83,84} Los estudios de gemelos también indican que las influencias genéticas sobre el TBP se superponen con las que contribuyen al TDM, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.^{81,85}

Estudios de genética molecular

En los GWAS se han empezado a identificar *loci* asociados al TBP con importancia estadística en el genoma completo.⁸⁶ Comprenden variantes en *CACNA1C*, que codifica una subunidad del canal del calcio tipo L, lo que indica una función importante de los canales iónicos del calcio y las rutas de señalización dependientes del calcio en el TBP. Además, en los GWAS se han relacionado *ANK3* (que codifica la anquirina 3), *NCAN* (que codifica el neurocan) y un *locus* cerca de *ODZ4*.^{87,88,89} La susceptibilidad genética para el TBP se superpone con la susceptibilidad para la esquizofrenia,⁸⁵ y con variantes en *CACNA1C*,⁸⁶ lo que indica una función clave de las rutas de señalización dependientes del calcio en el TBP y la esquizofrenia.

Trastorno de depresión mayor

Estudios familiares

Una gran cantidad de evidencias han establecido que el TDM es un fenotipo familiar, y en los estudios familiares se ha estimado que las tasas de recidiva varían aproximadamente de dos a nueve veces. En un metaanálisis de estudios familiares se descubrió que la prevalencia del TDM es tres veces superior en los familiares de los probandos afectados en comparación con los de los controles no afectados (cociente de posibilidades [CP] resumen = 2,84; intervalo de confianza [IC] al 95%: 2,31-3,49).⁹⁰ Algunas de las características del TDM en los probandos se han asociado a un mayor riesgo familiar: el inicio temprano, los episodios recidivantes, la cronicidad, las tendencias suicidas y el grado mayor de deterioro.^{91,92} En los estudios de gemelos publicados desde 1985, las tasas de concordancia en los MC generalmente están en el rango del 30-50%, mientras que en los DC son del 12-40%, y las tasas son algo más altas en las mujeres gemelas que en los gemelos hombres.⁹³ Combinando estos estudios, Sullivan et al.⁹⁴ estimaron que la heredabilidad resumen es del 37% (IC al 95%: 33-42%), con una mayor proporción de la varianza explicada por el entorno específico del individuo (del 63%, IC al 95%: 58-67%). La ausencia de un efecto significativo del entorno familiar compartido indica que la agregación familiar del TDM se debe principalmente o exclusivamente a las influencias genéticas. Estas estimaciones son compatibles con las del mayor estudio de gemelos, en el que participaron más de 15.000 parejas de gemelos suecos, y se estimó que la heredabilidad del TDM es del 42% para las mujeres y del 29% para los hombres.¹⁰⁰

Estudios de genética molecular

Un megaanálisis de GWAS para el TDM realizado en 2013, en el que se combinaron múltiples cohortes de GWAS y participaron más de 18.000 sujetos en la etapa de detección y más de 57.000 sujetos en la fase de replicación, no reveló ningún *locus* significativo en el genoma completo.¹⁰¹ Incluso pueden ser necesarias muestras de tamaño más grande para conseguir la potencia estadística suficiente. Es posible que la interacción entre los genes y el entorno sea crítica para comprender la etiología del TDM. Por ejemplo, en un estudio en el que se analizó un polimorfismo funcional que modula el transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) se observó que este polimorfismo genético es un factor de riesgo para el desarrollo del TDM solo en el contexto de los individuos que han sufrido acontecimientos estresantes previos en su vida.¹⁰⁵ Existen

dos alelos frecuentes del transportador de serotonina, y se diferencian por la inserción (alelo «largo») o la deleción (alelo «corto») de una secuencia de 44 pb. El alelo «corto» se ha asociado a una disminución de la expresión del transportador de serotonina. Sin embargo, los informes posteriores no han podido apoyar coherentemente esta interacción entre los genes y el entorno.^{106,110} La evidencia procedente de los estudios de neuroimagen funcional indica que el alelo «corto» puede ejercer su efecto sobre la afectividad negativa aumentando la reactividad de la amígdala frente a la amenaza, quizás a través de la disminución de la inhibición cortical de la amígdala.¹¹¹ Será necesario realizar más estudios para determinar la función de las interacciones entre los genes y el entorno en la etiología del TDM. Todavía no se conocen bien los genes precisos que participan en el aumento del riesgo del TDM, un trastorno con alta heterogeneidad y menor heredabilidad.¹¹²

Trastornos de ansiedad

Trastorno de angustia

Estudios familiares

En un metaanálisis de estudios familiares controlados, Hettema et al.¹¹³ estimaron un aumento de cinco veces del riesgo de trastorno de angustia (TA) en los familiares de primer grado de los probandos afectados en comparación con los de los controles no afectados. Parece que el TA de inicio temprano aumenta el riesgo del trastorno en los familiares.¹¹⁴ En su metaanálisis, Hettema et al.¹¹⁵ estimaron una heredabilidad resumen de 0,43 para el TA. La especificidad de las influencias familiares y genéticas no está clara. Los estudios familiares apoyan las influencias específicas: es decir, los familiares de los probandos con TA parecen tener más riesgo de TA que de otros trastornos de ansiedad o del estado de ánimo.¹¹⁶ Por otra parte, los estudios de gemelos han proporcionado pruebas de que los genes que influyen en el TA se superponen con los que influyen en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), los trastornos fóbicos, el trastorno de estrés postraumático y la depresión.^{117,118}

Estudios de genética molecular

Utilizando un abordaje de gen candidato, se ha señalado que varios genes, incluido el de la COMT (*COMT*), una enzima que participa en el metabolismo de las catecolaminas, se asocian al TA; sin embargo, estas asociaciones no se replican de forma coherente y pueden ser falsos positivos. En los GWAS para el TA todavía se tienen que identificar los *loci* genómicos asociados al TA con significado reproducible en todo el genoma.¹¹⁹ Es probable que se necesiten muestras de mayor tamaño para conseguir la potencia estadística suficiente. Los estudios genéticos de los trastornos de ansiedad son limitados en este momento y no hay conclusiones rigurosas.¹²⁰

Trastornos fóbicos

Epidemiología genética

Los estudios familiares han demostrado que los trastornos fóbicos se agregan en las familias, y en los familiares de los probando afectados el riesgo de tener un trastorno aumenta cuatro veces.¹²¹ Las estimaciones de la heredabilidad según los estudios de gemelos varían del 10 al 39%.^{122,123} El modelado de los componentes de la varianza a partir de los datos en gemelos indica que las experiencias del entorno específicas del individuo parecen ser la influencia más importante sobre el desarrollo de los trastornos fóbicos, un hallazgo compatible con los modelos de condicionamiento de las fobias.¹²⁴

Genética molecular

Los resultados de los estudios de genes candidatos han sido mixtos y carecen de replicación independiente. Los estudios de ligamiento y asociación de los trastornos fóbicos son limitados.

Trastorno de ansiedad generalizada

Epidemiología genética

El TAG ha recibido relativamente poca atención desde el punto de vista genético, quizás en parte debido a que los criterios diagnósticos han cambiado sustancialmente desde la tercera edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III)*, 3.ª Ed., lo que hace que el diagnóstico sea algo así como un «objetivo en movimiento». En los estudios familiares del TAG se ha estimado una tasa del riesgo de recidiva de aproximadamente 6, aunque también se han registrado estimaciones más bajas.^{111,120} Los estudios de gemelos indican que el TAG es modestamente heredable, con un rango de heredabilidad de aproximadamente el 20-30%.^{111,115} Como en los otros trastornos de ansiedad, parece que la mayor parte de la variación fenotípica poblacional del TAG es atribuible a entornos específicos individuales. Varios estudios de gemelos han indicado que los determinantes genéticos del TAG se superponen sustancialmente con los que influyen en el TDM.^{121,122}

Genética molecular

Los estudios de ligamiento y asociación del TAG son limitados. No hay conclusiones rigurosas que expliquen las bases genéticas del TAG.¹¹²

Trastorno obsesivo-compulsivo

Epidemiología genética

Los resultados de los estudios familiares disponibles han sido mixtos, aunque el riesgo de los familiares de primer grado de los probandos con TOC ha sido superior a la prevalencia del trastorno en la población en varios estudios. En un metaanálisis de cinco estudios se observó un aumento de cuatro veces del riesgo del trastorno en los familiares de los probandos afectados (8%) en comparación con los de los controles (2%). El TOC de inicio temprano se ha asociado a un riesgo de recidiva más alto en comparación con el trastorno de aparición tardía en algunos estudios,^{123,124} pero no en otros.¹²⁵ El riesgo de trastornos de tics (ST y tics crónicos) es elevado en un subconjunto de familias de probandos con TOC, lo que indica que estos trastornos pueden compartir influencias genéticas. A la inversa, los estudios también han documentado un riesgo elevado de TOC en los familiares de los probandos con ST.¹²⁶ Hay pocos datos disponibles sobre gemelos, pero hay al menos alguna evidencia de que la obsesión tiene un componente hereditario. En un estudio se estimó que la heredabilidad de los síntomas obsesivos es del 47%.¹²⁷ En una revisión de los datos de gemelos se llegó a la conclusión de que la heredabilidad de los síntomas obsesivo-compulsivos es moderada (45-65%) en los niños, pero es necesario investigar más para definir la heredabilidad del TOC en los adultos.¹²⁸

Estudios de genética molecular

En varios estudios se ha implicado *SLC1A1*,^{129,131} que codifica un transportador de glutamato, lo que indica una función de las rutas glutamatérgicas en el TOC. Los modelos animales de ratón han proporcionado información sobre la genética de este trastorno. La delección genética de *Sapap3* en ratones causó síntomas indicativos de TOC.¹³² *Sapap3* codifica una proteína situada en las sinapsis excitadoras en la densidad postsináptica. Teniendo en cuenta estos hallazgos del modelo de ratón, se han secuenciado cohortes de pacientes humanos con TOC y trastornos relacionados y se han encontrado variantes de *Sapap3* infrecuentes en pacientes con TOC y conductas de aseo personal; esta evidencia genética humana es indicativa, pero no determinante.^{133,134} Estos hallazgos señalan un papel de la función sináptica en el TOC. En los modelos de ratón con delección genética de *Slirtk5* y *Hoxb8* también se producen conductas de TOC, lo que indica que estos *loci* pueden estar implicados. Recientemente se ha publicado un GWAS para el TOC y no se han encontrado asociaciones de *loci* genéticos de importancia en el genoma completo.¹³⁵ Las asociaciones señaladas en este GWAS requerirán un mayor estudio y la replicación.

Trastornos por consumo de drogas y otras sustancias

Consumo y dependencia de alcohol

Estudios familiares

Los estudios familiares indican que los familiares de primer grado de personas con dependencia de alcohol tienen de dos a cuatro veces más riesgo del trastorno en comparación con los de las personas no afectadas.^{136,137} Los estudios de gemelos han demostrado una influencia genética considerable sobre el alcoholismo, con una heredabilidad estimada del 35-60%.¹³⁸⁻¹⁴¹ Los estudios de adopción han demostrado un mayor riesgo de alcoholismo entre los adoptados que tienen un progenitor biológico alcohólico.^{142,143}

Estudios de genética molecular

Se ha observado una asociación entre varios genes candidatos y la dependencia de alcohol, incluida una asociación entre los genes que afectan al metabolismo del alcohol y un menor riesgo de dependencia. Al alterar la tasa metabólica del alcohol, ciertos alelos de los genes de la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) pueden producir una acumulación de acetaldehído, lo que provoca una reacción de rubefacción tipo disulfiram endógeno.^{144,145} Al desalentar el consumo de alcohol, estos alelos pueden tener un efecto protector contra el desarrollo del alcoholismo. Los genes que codifican subunidades del receptor de GABA, como *GABRA2*, se han asociado a la dependencia de alcohol.^{144,145} Tanto esta evidencia genética como el hecho de que el alcohol es un agonista del receptor de GABA indican la importancia de las rutas gabaérgicas en la dependencia de alcohol. Están apareciendo informes de GWAS para la dependencia de alcohol; se necesitan reproducibilidad, mayor potencia estadística y casos de pacientes más definidos. Todavía no se conoce gran parte de la base genética de la dependencia de alcohol.

Consumo y dependencia de drogas

Epidemiología genética

En los estudios se ha documentado la agregación familiar del consumo y la dependencia de una amplia variedad de drogas ilegales, como el cannabis, la cocaína y los opiáceos.¹⁴⁶ En general, la tasa del riesgo de recidiva (λ) para estos fenotipos es de aproximadamente 2:8.^{146,147} Los estudios de gemelos han demostrado que los trastornos por consumo de drogas son de moderadamente a muy heredables, con estimaciones que varían del 30 al 40% para los alucinógenos y los estimulantes, y hasta del 70-80% para la cocaína y los opiáceos.¹⁴⁸ La evidencia también señala que se comparte algún grado de predisposición genética a la adicción entre varios trastornos por consumo de drogas y otras sustancias, es decir, parece que existe una vulnerabilidad genética subyacente a la adicción que puede expresarse por el consumo de cualquiera de estas sustancias.¹⁴⁹

Estudios de genética molecular

Los resultados de los estudios de asociación de genes candidatos han sido incoherentes.¹⁴⁴ En algunos estudios se han relacionado variantes en *OPRM1*, que codifica el receptor de opiáceos μ , con la dependencia de opioides¹⁵⁰ y genes dopaminérgicos con la dependencia de cocaína.¹⁵¹

Farmacogenética

El uso de la información genética para predecir o guiar la respuesta a los fármacos se ha convertido en un área de gran interés en muchos campos de la medicina. Para muchos fármacos, existen marcadas diferencias interindividuales en la respuesta y la toxicidad, que a veces dan lugar a efectos adversos graves. Más de tres docenas de fármacos se han retirado del mercado desde 1990 debido a problemas de seguridad y toxicidad, aunque en la mayoría de los casos solo una pequeña proporción de individuos estaban en riesgo.¹⁵² La *farmacogenética* se refiere al «estudio de la función de la herencia en la variación interindividual de la respuesta a los fármacos».¹⁵³ El dominio relacionado de la farmacogenómica se refiere al genoma como una fuente de objetivos para los fármacos o como un recurso para estratificar la enfermedad según los factores predictivos de la respuesta a los fármacos. El objetivo de la investigación farmacogenética que suele declararse es aportar información para la práctica de la medicina «individualizada» o

«personalizada»,¹⁵¹ en la que la información genética podría utilizarse para adaptar el tratamiento con el fin de optimizar la terapia para un paciente determinado, lo que aumenta al máximo la probabilidad de respuesta y reduce al mínimo el riesgo de toxicidad.

Los genes farmacológicamente relevantes comprenden los relacionados con la farmacocinética (p. ej., genes que participan en el metabolismo, la distribución y la eliminación de fármacos) y los relacionados con los efectos farmacodinámicos (p. ej., objetivos terapéuticos, que comprenden receptores, transportadores y moléculas de señalización intracelulares). Los genes con importancia farmacocinética mejor estudiados son los relacionados con el metabolismo hepático. En particular, las enzimas del citocromo P450 afectan al metabolismo de una amplia gama de psicotrópicos. Se ha estimado que 2D6 es la principal ruta metabólica para el 25% de todos los fármacos que se prescriben, y cuatro de los fármacos metabolizados por 2D6 más prescritos en 2003 fueron antidepresivos.¹⁵⁵ En 2005 estuvo disponible la primera prueba genética aprobada por la Food and Drug Administration (FDA), en la que se analizan variantes de las enzimas CYP 450 2D6 y 2C19.¹⁵⁶ Las diferencias individuales en los fenotipos 2D6 y 2C19 pueden ser el resultado de diferencias en el número y la actividad de los genes que codifican estas enzimas. Por ejemplo, los individuos con dos genes no funcionales P450 2D6 (aproximadamente el 7% de los caucásicos y el 1-2% de los asiáticos y los afroamericanos) tienen un genotipo «metabolizador lento» (ML) que hace que su enzima 2D6 sea inactiva. Las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por 2D6 pueden ser muy elevadas en los ML,¹⁵⁷ lo que aumenta potencialmente el riesgo de toxicidad e intolerancia a los fármacos. Los datos limitados indican que estos efectos genéticos son clínicamente relevantes para los antidepresivos (especialmente los antidepresivos tricíclicos [ATC]) y los antipsicóticos, en los que la toxicidad relacionada con la dosis puede ser un problema.^{158,159} Aproximadamente del 1 al 10% de los caucásicos y el 2% de los afroamericanos tienen un genotipo de metabolismo ultrarrápido en 2D6 debido a alelos 2D6 duplicados o de alta actividad.¹⁵⁶ Los datos farmacocinéticos y los informes de casos indican que los pacientes con un genotipo metabolizador ultrarrápido (MU) que son tratados con sustratos de 2D6 pueden requerir dosis más altas de lo habitual para conseguir la respuesta terapéutica.^{157,160} Se han propuesto directrices para los antidepresivos y los antipsicóticos específicas del genotipo para la dosificación o la selección de los fármacos para los ML y los MU.^{156,157} Sin embargo, puesto que la mayoría de los estudios en los que se han analizado las concentraciones del fármaco o los resultados según el genotipo han sido relativamente pequeños y varían en términos de si se utilizó una dosis única o dosis repetidas, es difícil hacer recomendaciones definitivas en estos momentos. Además, aún no se ha establecido el efecto de estas alteraciones de la dosis en los resultados clínicos.

Los resultados de los estudios de genes con importancia farmacodinámica también han sido mixtos, aunque algunas variantes genéticas se han relacionado en múltiples estudios de respuesta a los psicotrópicos. Debido a que su producto proteínico es el objetivo terapéutico de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el gen transportador de serotonina ha sido el más analizado en los estudios genéticos de la respuesta antidepresiva. En muestras caucásicas, el alelo «corto» del polimorfismo del promotor funcional (*5HTTLPR*) se ha asociado a una disminución o un retraso del beneficio terapéutico y al aumento de efectos adversos del tratamiento con ISRS.¹⁶¹⁻¹⁶⁴ Otros ejemplos comprenden asociaciones entre variantes del gen del receptor de dopamina y la respuesta antipsicótica, y la asociación de variantes en el gen del receptor de serotonina 2C con la ganancia de peso inducida por antipsicóticos.¹⁶⁵ Sin embargo, hasta la fecha, estas asociaciones siguen siendo cuestionables y no proporcionan marcadores clínicamente útiles.

Aspectos psiquiátricos de trastornos médicos genéticos

Síntomas psiquiátricos secundarios a síndromes genéticos

En contraste con la naturaleza genética y multifactorial compleja de la mayoría de los trastornos psiquiátricos analizados antes en este capítulo, en un número limitado de pacientes psiquiátricos la etiología de los síntomas conductuales puede ser un síndrome genético o metabólico primario. Muchos síndromes genéticos tienen diversas manifestaciones conductuales asociadas, y en los trastornos

seleccionados que se revisan aquí los síntomas psiquiátricos pueden ser especialmente destacados ([tabla 63-2](#)).

Tabla 63-2

Síntomas frecuentes asociados a síndromes genéticos

Trastorno genético	Síntomas psiquiátricos que se asocian habitualmente							Otros hallazgos conductuales
	Psicosis	Síntomas del estado de ánimo	Obsesiones/compu lsiones	Espectro del TDAH	Espectro del TG D	Demencia	Delirio	
Duplicación 15					•			
Síndrome del cromosoma X frágil		•		•	•			Trastorno negativista desafiante, y rasgos y trastorno de la personalidad por evitación
Enfermedad de Huntington	•	•				•		Cambios de personalidad, apatía
Síndrome de Klinefelter		•		•				Inmadurez social
Síndrome de Prader-Willi	•	•	•	•	•			Hiperfagia, rascado de la piel y rabieta
Síndrome de Rett					•			

Trastorno genético	Síntomas psiquiátricos que se asocian habitualmente							Otros hallazgos conductuales
	Psicosis	Síntomas del estado de ánimo	Obsesiones/compu lsiones	Espectro del TDAH	Espectro del TG D	Demencia	Delirio	
Síndrome de Smith-Magenis		•		•				Rabietas, impulsividad, conductas autolesivas (onicotilomanía, poliembolocoilomanía, rascado de la piel)
Esclerosis tuberosa				•	•			
Síndrome de Turner		•		•				Ansiedad, problemas con las habilidades sociales
Síndrome velocardio facial	•	•	•	•	•			Trastorno negativista desafiante
Síndrome de Williams		•	•	•	•			Ansiedad, intereses circunscritos, los pacientes pueden estar centrados en el cuerpo y ser socialmente desinhibidos y demasiado amistosos

La presencia de enfermedades médicas asociadas, déficits del desarrollo o anomalías analíticas en pacientes que están siendo evaluados debido a síntomas psiquiátricos puede proporcionar pistas sobre la

presencia de un síndrome genético subyacente o una metabolopatía congénita que requiere una investigación diagnóstica más extensa (tabla 63-3). En esta circunstancia, es esencial un diagnóstico correcto de las manifestaciones conductuales como secundarias a los cambios genéticos subyacentes, ya que las oportunidades de tratamiento, la necesidad de cribado o de tratamiento de los problemas médicos asociados, y la determinación de los riesgos para otros miembros de la familia pueden depender del trastorno primario. Para algunos pacientes, un psiquiatra puede ser el primer médico que considere la presencia de un síndrome, y puede ser beneficioso complementar la evaluación psiquiátrica estándar con otras preguntas dirigidas a los antecedentes médicos tempranos y del desarrollo, así como una revisión exhaustiva de los trastornos médicos y psiquiátricos presentes en los miembros de la familia. En el cuadro 63-1 se presentan las preguntas indicadas.

Tabla 63-3

Síntomas frecuentes asociados a síndromes metabólicos

Síndrome metabólico	Psicosis	Síntomas del estado de ánimo	Obsesiones/compulsiones	Espectro del TDAH	Espectro del TGD	Demencia	Delirio	Otros hallazgos conductuales
Porfiria aguda intermitente	•	•					•	Ansiedad, personalidad «histriónica»
Homocistinuria		•	•					
Leucodistrofia metacromática	•					•		Forma de aparición tardía
Cambios de personalidad								
Trastornos mitocondriales	•	•		•	•	•	•	

Síndrome metabólico	Psicosis	Síntomas del estado de ánimo	Obsesiones/compulsiones	Espectro del TDAH	Espectro del TGD	Demencia	Delirio	Otros hallazgos conductuales
Niemann-Pick tipo C	•					•		
Tay-Sachs, de inicio tardío	•	•				•		Catatonía
Enfermedad de Wilson	•	•				•		Cambios de personalidad
Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X	•	•		•		•		

Cuadro 63-1 Ejemplos de preguntas para complementar la evaluación psiquiátrica estándar

Antecedentes prenatales y del nacimiento

- ¿Hubo complicaciones o problemas médicos maternos durante el embarazo?
- ¿Hubo hipertensión materna, toxemia o síndrome HELLP?
- ¿Hubo exposición a sustancias tóxicas o fármacos durante el embarazo?
- ¿Se hizo alguna prueba diagnóstica durante el embarazo (amniocentesis, otras pruebas genéticas)?
- ¿Hubo alguna anomalía en los hallazgos ecográficos?
- ¿Qué tipo de parto fue? ¿Hubo complicaciones asociadas?
- ¿Fue necesaria la atención médica urgente o una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) después del nacimiento?
- ¿Hubo problemas con la alimentación o el crecimiento durante la lactancia o la infancia, o retraso del crecimiento?

Antecedentes del desarrollo

- ¿Se cumplieron los hitos del desarrollo motor y verbal?
- ¿Hay antecedentes de regresión en el desarrollo o disminución del rendimiento escolar?
- ¿Hay antecedentes de la necesidad de terapias complementarias (terapia ocupacional, del habla y del lenguaje, fisioterapia)?
- ¿Hay antecedentes de discapacidad intelectual, o la necesidad de servicios o planes educativos especiales?

Antecedentes familiares

- ¿Cuáles son la raza y la etnia de la familia de origen?
- ¿Hay algún antecedente de consanguinidad?
- ¿Hay antecedentes de infertilidad, abortos espontáneos o muerte fetal o de lactantes?
- ¿Hay un patrón de enfermedades en la familia? (es útil dibujar un árbol genealógico para representarlo visualmente)

Revisión de sistemas y exploración física

- ¿Hay antecedentes de descompensación prolongada con las enfermedades habituales?
- ¿Hubo hallazgos neurológicos concomitantes? ¿Se presentan en todo momento o de forma episódica?
- ¿Hubo dismorfología facial?

HELLP, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas.

Es adecuado derivar al paciente a un genetista para realizar una evaluación más completa y aplicar el tratamiento cuando se sospecha un trastorno genético o metabólico.

Síndromes genéticos seleccionados con síntomas psiquiátricos y conductuales (v. [tabla 63-2](#))

Trastornos causados por anomalías cromosómicas y microdeleciones

Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter se refiere a un grupo de trastornos que se producen en los hombres con al menos un cromosoma X adicional, clásicamente 47, XXY, y se debe al fracaso de la separación de los cromosomas sexuales durante la meiosis. La incidencia de este trastorno es de aproximadamente 1 por cada 600 hombres nacidos vivos. Típicamente, los hombres con síndrome de Klinefelter son altos, con las piernas largas. En contraste con los informes anteriores, tienen una distribución masculina de la grasa corporal y el pelo, aunque puede haber ginecomastia y escasez de vello corporal. El diagnóstico de síndrome de Klinefelter suele hacerse en la pubertad, cuando el hipogonadismo se hace evidente. Los testículos y el pene siguen siendo pequeños, y no se producen los cambios sexuales secundarios. Las concentraciones de testosterona son bajas, y las de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) son altas. Los hombres con síndrome de Klinefelter pueden tener una función sexual normal, especialmente si se tratan con suplementos de testosterona, pero son infértiles. En cuanto al desarrollo, los niños con síndrome de Klinefelter pueden tener algún retraso motor y verbal de poca importancia, y un aumento de las tasas de trastornos del aprendizaje. Los individuos con síndrome de Klinefelter también se han descrito como más tímidos e inmaduros y carecen de confianza en sus pares. En esta población aumenta la tasa de TDAH y, posiblemente, de depresión, pero no se ha observado psicopatología importante de forma habitual.^{166,167} Recientemente, el aumento del interés por la relación entre los volúmenes cerebrales corticales más pequeños que se observan en la resonancia magnética (RM) en los pacientes con Klinefelter y los déficits cognitivos subyacentes y los síntomas psiquiátricos ha dado lugar a la exploración de los hallazgos del espectro esquizofrénico en estos hombres; en dos estudios se han observado resultados que aumentan la posibilidad de un incremento de las tasas de alucinaciones auditivas y otros hallazgos del espectro psicótico.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ El diagnóstico del síndrome de Klinefelter se realiza mediante un análisis del cariotipo de los cromosomas.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner es un trastorno genético que se produce en las mujeres y se debe a la falta de una copia del cromosoma X, designada como 45, X. Afecta aproximadamente a 1 de cada 3.000 mujeres nacidas vivas y también es una causa frecuente de aborto espontáneo. Las mujeres con este trastorno son de estatura baja, con el tórax plano amplio y pueden tener el cuello membranoso (debido al linfedema congénito). Se ha observado un aumento de las tasas de cardiopatías congénitas, como coartación de la aorta y válvula aórtica bicúspide. También se han registrado problemas menores de la audición y la visión, así como anomalías renales. Las mujeres con síndrome de Turner tienen disgenesia gonadal, por lo que no se desarrollan las características sexuales secundarias y son infértiles. También se observa hipotiroidismo. En cuanto al desarrollo, la inteligencia es normal en más del 90% de los pacientes, pero pueden producirse déficits del aprendizaje específicos, especialmente en las áreas visoespaciales. El cociente intelectual (CI) de ejecución puede ser menor que el CI verbal, y se manifiesta como problemas en matemáticas y multitarea. En esta población aumenta la tasa de TDAH. Pueden producirse inmadurez, problemas para interpretar las señales sociales y dificultades para relacionarse con los pares.^{12,13} En los adultos se ha medido un aumento de las tasas de depresión.¹⁴ El síndrome de Turner se diagnostica mediante análisis del cariotipo de los cromosomas.

Duplicación 15

Aproximadamente 1 de cada 4.000 individuos nacen con un cromosoma marcador (pequeña cantidad de material cromosómico adicional), y el 50% de estos casos se deben a material cromosómico adicional del cromosoma 15, que puede estar situado dentro de uno de los cromosomas 15, o ser una pequeña cantidad de material genético separado. Por lo general, el material cromosómico procede del brazo largo entre las bandas 11 y 14, que se solapa con la región de Prader-Willi (v. más adelante), y da lugar a copias adicionales de genes en la región duplicada. Pueden producirse características tanto del síndrome de Prader-Willi (SPW) como del síndrome de Angelman (un trastorno que se caracteriza por una grave discapacidad intelectual y retraso del desarrollo, ataxia, convulsiones y un perfil conductual único de excitabilidad y comportamiento alegre). Los hallazgos asociados a esta anomalía son muy variables, desde sin afectación a afectación grave, dependiendo del tamaño de la región duplicada y del progenitor de origen de los cromosomas normales y anómalos. Otras características asociadas a este trastorno comprenden convulsiones (especialmente espasmos infantiles/hipsarritmia), hipotonía, ataxia y anomalías genitourinarias. El retraso del desarrollo y la discapacidad intelectual son frecuentes. Los síntomas del espectro del trastorno generalizado del desarrollo (TGD) suelen asociarse a este trastorno.^{14,15} Esta anomalía cromosómica puede detectarse en el análisis del cariotipo de los cromosomas, pero pueden ser necesarias otras técnicas para identificar el origen exacto del material adicional.

Síndrome de Prader-Willi

El SPW es un trastorno genético que suele estar causado por una microdelección en la copia paterna del cromosoma 15q11-13 (cromosoma 15, banda 11-13 del brazo largo). Los genes en esta región se someten a la impronta, lo que da lugar al silenciamiento de copias del gen en el cromosoma materno, dejando una ausencia de genes expresados en esta región en los que tienen una delección paterna. Otros mecanismos genéticos, como un defecto en la región de control de la impronta (aproximadamente el 1-2% de los casos) y la disomía uniparental materna (con ambas copias del cromosoma 15 de la madre, en aproximadamente el 30% de los casos), también pueden causar SPW. Este síndrome se asocia a hipotonía prominente en la lactancia y a un retraso del crecimiento inicial. La hiperfagia característica y la obesidad se desarrollan más adelante en la infancia y pueden manejarse con técnicas conductuales. Los hallazgos físicos comprenden coloración clara, manos y pies pequeños, e hipogonadismo ([fig. 63-6](#)). Los rasgos faciales comprenden ojos con forma de almendra y boca pequeña, con las comisuras hacia abajo y el labio superior fino. En cuanto al desarrollo, los pacientes con SPW tienden a mostrar retrasos motores y verbales, así como discapacidad intelectual, por lo general, de leve a moderada. En cuanto a la conducta, los pacientes con SPW suelen tener rabietas y terquedad, y pueden tener dificultades con los cambios. También se ha descrito un aumento de las tasas de síntomas obsesivo-compulsivos, algunos de los cuales pueden centrarse en los

alimentos, y otros rituales. Se observa algo de rascado de la piel. También se producen trastornos del estado de ánimo, como TBP, y un aumento de las tasas de psicosis.¹²⁶⁻¹⁸⁰ Las pruebas para el SPW consisten en una combinación de análisis de metilación, perfiles de microsatélites y pruebas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para detectar deleciones en la región, y pruebas específicas de deleciones del centro de impronta.

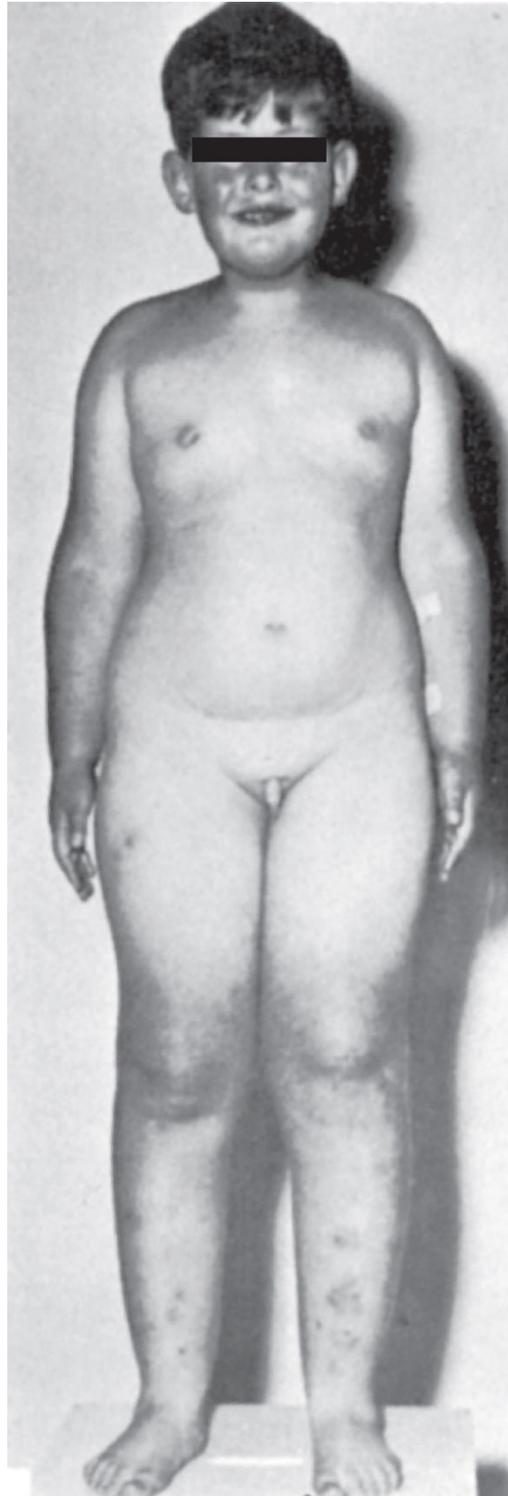


FIGURA 63-6 Síndrome de Prader-Willi. Niño de 9,5 años con obesidad, hipogonadismo, y manos y pies pequeños. También tiene baja estatura y retraso del desarrollo. (Tomado de Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 4, Philadelphia, 1988, WB Saunders, p. 173.)

Síndrome velocardiofacial

El SVCF, que antes se denominaba síndrome de DiGeorge, y cada vez se conoce más como síndrome de delección de 22q11 (que indica que la anomalía genética subyacente es una microdelección en el cromosoma 22), se debe a una microdelección genética, con más frecuencia de 3 Mb de tamaño. Se estima que se produce en 1 de cada 2.500-3.000 personas en la población general, por lo que es uno de los síndromes genéticos más frecuentes. Se asocia a una gran variedad de trastornos médicos, pero sobre todo a defectos cardíacos conotruncuales, fisura palatina o insuficiencia velofaríngea (que puede manifestarse como habla hipernasal), defectos inmunitarios e hipoparatiroidismo con hipocalcemia. Se observa un aspecto facial característico, que comprende asimetría facial, nariz con base ancha y punta bulbosa, cara plana y larga, mandíbula pequeña y retraída, y malformaciones de las orejas ([fig. 63-7](#)). Los pacientes con SVCF suelen tener retrasos del desarrollo, tanto de las habilidades motoras como del lenguaje, así como déficits del aprendizaje específicos en matemáticas y comprensión lectora. Las puntuaciones del CI verbal pueden ser significativamente más altas que las del CI de ejecución, y la inteligencia en general puede variar desde normal a discapacidad intelectual leve. El SVCF se ha descrito como un «subtipo genético de esquizofrenia»¹⁸¹ y se ha observado que se produce hasta en el 1-2% de los adultos con esquizofrenia y el 6% de los niños con psicosis infantil.¹⁸²⁻¹⁸⁴ También parece que aumentan las tasas de ciertos hallazgos relacionados con la esquizofrenia, como endofenotipos, que comprenden déficit del control de la puerta motora y sensitiva, así como hallazgos característicos en las pruebas de neuroimagen. Además, se ha registrado un aumento de las tasas de TBP y otros trastornos del estado de ánimo, así como de los trastornos de ansiedad, el TOC, el TDAH y el espectro del TGD.^{182, 183, 185, 186} El espectro de síntomas físicos y psiquiátricos puede variar mucho en cuanto al tipo y la gravedad en estos pacientes, por lo que los médicos deben tener un umbral bajo a la hora de considerar este síndrome. Saber que un paciente psiquiátrico tiene SVCF puede dictar las opciones de tratamiento, ya que hay algunos informes sobre el aumento de las tasas de convulsiones cuando se administran antipsicóticos atípicos a estos pacientes.¹⁸² Actualmente, en las pruebas del SVCF se utiliza la FISH de la región crítica ([fig. 63-8](#)). Hay que destacar que varios genes que se consideran buenos genes candidatos para los síntomas psiquiátricos se encuentran en la región eliminada 22q11.2, entre ellos el *COMT*.



FIGURA 63-7 Síndrome velocardiofacial en una niña pequeña **(A)** y en un hombre adulto **(B)**. (Tomado de Turnpenny P, Ellard S. *Emery's elements of medical genetics*, ed 12, Philadelphia, 2005, Elsevier, pp. 278, 279).

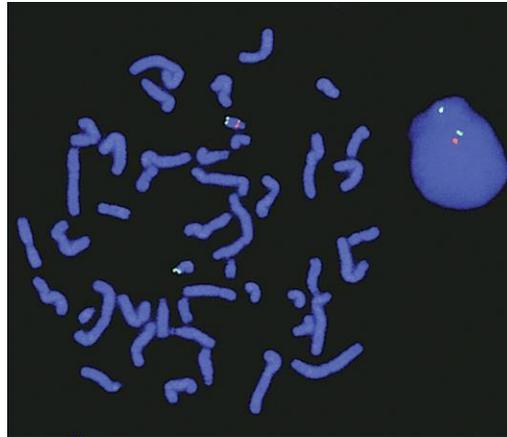


FIGURA 63-8 Análisis de hibridación fluorescente *in situ* de dos colores de un probando con síndrome velocardiofacial, que muestra delección de 22q11.2 en un homólogo. La señal verde es la hibridación de una sonda de control en el cromosoma 22q distal. La señal roja en 22q proximal es una sonda de una copia única de una región que está presente en un cromosoma 22, pero se ha eliminado en el otro. (Por cortesía de Hutton Kearney, Duke University Medical Center.)

Síndrome de Smith-Magenis

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) es otro síndrome de microdelección y afecta a la región 17p11.2. En la mayoría de los casos se observa una delección de aproximadamente 4 Mb, pero se ha encontrado un pequeño número de pacientes con SSM que carecen de la delección clásica y tienen mutaciones puntuales en el gen inducido por ácido retinoico 1 (*RAI1*), que se encuentra dentro de la región crítica del SSM.^{190,191} Los síntomas conductuales del SSM pueden ser similares a los del TBP de inicio pediátrico, como trastornos del sueño destacados (secundarios a anomalías de los ritmos circadianos y de la secreción de melatonina), rabietas, impulsividad, estereotipias, agresividad y conductas autolesivas (p. ej., rascarse la piel y tirarse de las uñas), así como síntomas de TDAH.^{190,192-194} Cuando están alegres o excitados, los pacientes con SSM pueden autoabrazarse o apretarse la parte superior del cuerpo.¹⁹⁵ Una de las claves de la presencia de SSM es el aspecto facial característico, que consiste en cara ancha y cuadrada con la frente prominente, ojos hundidos, hipoplasia de la parte media de la cara, nariz corta con punta llena, prognatismo relativo que se desarrolla con la edad, y labio superior carnoso con forma de tienda de campaña ([fig. 63-9](#)). Otros hallazgos pueden comprender anomalías esqueléticas, baja estatura, manos y dedos cortos, pérdida de la audición, hipotonía y discapacidad intelectual de leve a moderada.



FIGURA 63-9 Niña con síndrome de Smith-Magenis. (Tomado de Tumpenny P, Ellard S. *Emery's elements of medical genetics*, ed 12, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 280.)

Síndrome de Williams

El síndrome de Williams (SW) se produce por una microdeleción en 7q11.23. La ansiedad es una característica destacada del SW, y se ha propuesto que la hiperverbalidad típica de este síndrome puede ser una manifestación de la ansiedad generalizada. Los pacientes también tienden a ser un poco hipocondríacos y centrados en el cuerpo, y pueden tener intereses circunscritos y obsesiones. Sin embargo, la ansiedad social no suele estar presente en las personas con SW, y en la RM se ha observado una disminución de la activación de los circuitos de la amígdala en respuesta a caras nuevas en comparación con los controles sanos.^{197,198} También se han observado síntomas de trastornos del estado de ánimo, TGD y TDAH.^{197,198} Las claves físicas comprenden estatura baja, apariencia facial de «duende» (fig. 63-10) con aspecto estrellado del iris y cardiopatías congénitas (clásicamente, estenosis aórtica supra valvular o estenosis de la arteria pulmonar). Puede observarse hipercalcemia. Se produce discapacidad intelectual de leve a grave, con dificultades en las tareas visoespaciales. Las habilidades verbales fuertes pueden enmascarar la magnitud de los déficits cognitivos subyacentes. El SW se diagnostica mediante FISH de la región crítica. El gen de la elastina (*ELN*), situado en la región eliminada, se ha relacionado con algunos síntomas del SW, pero todavía no están claros los elementos genéticos que intervienen en el deterioro neuropsiquiátrico y su base molecular.

FIGURA 63-10 Una persona con síndrome de Williams de niño (A) y con 45 años (B), que aparenta más edad que su edad cronológica. (Tomado de Tumpenny P, Ellard S. *Emery's elements of medical genetics*, ed 12, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 279.)

Trastornos causados por mutaciones en un solo gen

Síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la causa hereditaria más frecuente de discapacidad intelectual, y afecta aproximadamente a 1 de cada 4.000 niños de sexo masculino. El trastorno se debe a mutaciones en el gen *FMR1*, que codifica la proteína FMRP. Esta proteína regula la traducción del ARNm cerca de la sinapsis y la alteración de la síntesis de la proteína puede causar este trastorno.^{176,199} Esta región contiene un área de ADN repetitivo, que implica la repetición del trinucleótido CGG. El número de

repeticiones en la región es importante para el inicio de la enfermedad. La longitud de la repetición puede ser normal (de 5 a 44 repeticiones de CGG), intermedia (de 45 a 58 repeticiones, que son propensas a expandirse durante la transmisión), premutación (de 59 a 200 repeticiones, que son propensas a expandirse a una mutación completa en la siguiente generación) y completa (mayor de 200 repeticiones). Clásicamente, este trastorno se ha descrito en los hombres porque está ligado al cromosoma X. Sin embargo, las mujeres con mutaciones con longitud de la repetición completa pueden no estar afectadas, tener afectación leve o estar tan gravemente afectadas como sus homólogos masculinos. Además, los alelos de longitud premutación se asocian a insuficiencia ovárica prematura en las mujeres y al síndrome de ataxia y temblor asociado a cromosoma X frágil en los hombres. Los hallazgos físicos en los hombres con SXF comprenden hipotonía, cara larga con mandíbula y frente prominentes, y orejas y testículos grandes ([fig. 63-11](#)). Hay que destacar que algunos cambios pueden no ser evidentes hasta después de la pubertad. El retraso verbal y motor es frecuente, y hay discapacidad intelectual de moderada a grave. La tasa de convulsiones aumenta. Las enfermedades psiquiátricas concomitantes comprenden el TDAH y trastornos del espectro del TGD.²⁰⁰⁻²⁰³

FIGURA 63-11 Imagen de la cara de un niño con síndrome del cromosoma X frágil. (Tomado de Turnpenny P, Ellard S. *Emergy's elements of medical genetics*, ed 12, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 283.)

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es otro trastorno de repetición de triplete, en este caso una repetición de CAG en el gen de la EH en el cromosoma 4p16. Del mismo modo, hay un rango normal de longitud de la repetición (de 10 a 26), un rango de premutación que puede expandirse a una mutación completa en la siguiente generación (de 27 a 35), una longitud de la repetición con penetrancia variable (de 36 a 39) y mutaciones completas (40 o más repeticiones) (v. [fig. 63-4](#)). Es de destacar que las manifestaciones psiquiátricas, que comprenden psicosis, cambios de personalidad y síntomas del estado de ánimo, pueden estar entre los síntomas de presentación, mientras que los hallazgos motores (clásicamente movimientos coreiformes) y el deterioro cognitivo pueden manifestarse más adelante.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Desafortunadamente, el deterioro progresivo asociado a este trastorno (y la ausencia de un tratamiento eficaz para detener el progreso de la enfermedad) ha dado lugar a una alta tasa de suicidio entre estos pacientes. En la RM cerebral se observa que los ganglios basales están afectados. La edad promedio de inicio es entre los 35 y los 44 años, y el fenómeno de anticipación también contribuye al inicio y la gravedad de la enfermedad. Las pruebas de la EH consisten en la determinación del número de repeticiones de CAG.

Síndrome de Rett

Más del 95% de los casos de RTT están causados por mutaciones en el gen *MECP2*. Situado en el cromosoma X, el RTT se describe clásicamente en las niñas. Se caracteriza por la desaceleración del crecimiento de la cabeza y microcefalia adquirida, trastornos del desarrollo del lenguaje, aislamiento social, pérdida de los movimientos intencionados de las manos, movimientos estereotipados de las manos, alteraciones de la marcha, convulsiones y anomalías respiratorias.²⁰⁷ El RTT tiene características de los trastornos del espectro autista y el TGD. El tipo de mutación y el patrón de inactivación de X pueden influir en la gravedad de los síntomas. La secuenciación de *MECP2* está disponible comercialmente. El *MECP2* se une al ADN metilado, recluta correpresores (incluido el complejo correpresor NCoR) y reprime la transcripción, un proceso modulado por la actividad neuronal.^{17,208-209}

Esclerosis tuberosa

Las mutaciones en *TSC1* y *TSC2* se asocian a esclerosis tuberosa. Los pacientes con esta enfermedad tienen una variedad de hallazgos físicos, que pueden comprender anomalías cutáneas (p. ej., manchas en hoja de fresno, parches de zapa y angiofibromas), tumores en múltiples sistemas orgánicos (tubérculos en el sistema nervioso central [SNC] que se observan en la RM, hamartomas de la retina, rabdomiomas

cardíacos y angiomiolipomas renales), hendiduras dentales y convulsiones. Las características psiquiátricas que se asocian a la esclerosis tuberosa con más frecuencia son los síntomas del TDAH y del espectro del TGD.²³³ El *TSC1* y el *TSC2* regulan la síntesis de proteínas; la pérdida de esta regulación puede contribuir a los síntomas neuropsiquiátricos en la esclerosis tuberosa.²³⁴

Metabolopatías congénitas seleccionadas con síntomas psiquiátricos y conductuales (v. [tabla 63-3](#))

Trastornos autosómicos dominantes

Porfiria aguda intermitente

Las porfirias son una clase de trastornos metabólicos causados por la disfunción de enzimas de la ruta biosintética del grupo hemo. La deficiencia de la enzima porfobilinógeno desaminasa (PBGD)/hidroximetilbilano sintasa (HMBS) produce porfiria aguda intermitente (PAI) y está causada por mutaciones del gen *HMBS* en 11q23.3. Los síntomas de la PAI consisten en «ataques neurovisceroales» episódicos en los que se producen síntomas abdominales (p. ej., dolor, distensión, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, retención urinaria y disuria), del SNC (p. ej., *delirium*, ansiedad, agitación, psicosis y somnolencia) y del sistema nervioso periférico (p. ej., neuropatía periférica que progresa a lesión nerviosa permanente).^{231,232} Es más probable que los síntomas aparezcan después de la pubertad y en las mujeres, pero solo una parte (10-50%) de las personas con mutaciones en *HMBS* mostrarán síntomas debido a la penetrancia reducida del trastorno. Independientemente de los síntomas psiquiátricos durante los ataques agudos, también se ha observado un aumento de las tasas de ansiedad y depresión.²³⁴ El inicio de los ataques puede estar desencadenado por sustancias que aumentan la demanda en la ruta afectada, como varios fármacos que los psiquiatras suelen prescribir (p. ej., ácido valproico, carbamacepina, benzodiazepinas y ATC, entre otros). Es posible que los pacientes con PAI sin diagnosticar se clasifiquen como resistentes al tratamiento debido al empeoramiento de los síntomas precipitado por los fármacos psiquiátricos. El diagnóstico de PAI se hace midiendo el ácido δ -aminolevulínico (ALA) urinario y el porfobilinógeno (PBG), así como las concentraciones sanguíneas de enzimas. También están disponibles las pruebas genéticas moleculares para las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *HMBS*. El tratamiento consiste en la eliminación de los factores causantes, la administración de fármacos para suprimir la producción del grupo hemo y cuidados de apoyo durante los ataques.

Trastornos autosómicos recesivos

Homocistinuria

La homocistinuria clásica es una metabolopatía infrecuente que se debe a mutaciones en el gen de la cistationina β -sintasa (*CBS*) en 21q22.3 que producen deficiencia de cistationina β -sintasa y concentraciones elevadas de homocistina, homocisteína y metionina. Las deficiencias del cofactor enzimático también pueden dar lugar a formas variantes de la enfermedad. El cribado de la homocistinuria está incluido en el panel neonatal en muchos estados, ya que un diagnóstico rápido y el inicio de las restricciones dietéticas adecuadas y de otro tratamiento que permite la excreción alternativa de los subproductos de la ruta pueden prevenir la discapacidad intelectual y las complicaciones físicas asociadas al trastorno. Debido a la interferencia del entrecruzamiento del colágeno por la homocistina, los individuos afectados tienden a tener anomalías esqueléticas (p. ej., estatura alta con extremidades largas, *pectus excavatum*, escoliosis y restricción de la amplitud de movimientos articulares) y ectopia del cristalino. Además, aumenta mucho el riesgo de formación de trombos debido a la alteración del endotelio vascular por las concentraciones elevadas de homocistina. Originalmente, las descripciones de estos pacientes comprendían el aumento de las tasas de esquizofrenia; las últimas investigaciones de las consecuencias de la alta exposición a la homocisteína y su relación con la esquizofrenia han reavivado el interés por esta ruta metabólica.^{215,212} Los pacientes con homocistinuria también pueden presentar síntomas de depresión, TOC, trastornos del aprendizaje y discapacidad intelectual.²³⁵ El diagnóstico se realiza mediante pruebas de

nitroprusiato en orina para disulfuros y midiendo la homocistina, la homocisteína y la metionina en la sangre. Las pruebas de mutación de dos alelos comunes están clínicamente disponibles, pero la mayoría de las mutaciones son privadas y los parámetros bioquímicos son la base del diagnóstico y el seguimiento del tratamiento.

Leucodistrofia metacromática (formas de inicio juvenil o en la edad adulta)

La disfunción del gen de la arilsulfatasa A (*ARSA*) en 22q13 conduce a la deficiencia de *ARSA* y a las anomalías del almacenamiento lisosómico del sulfátido galactosilo (sulfato cerebrósido) resultantes. La deficiencia de saposina B, un cofactor enzimático, también puede causar leucodistrofia metacromática. Existen tres formas de la enfermedad: de inicio infantil, juvenil y en la edad adulta. Los oligodendrocitos son especialmente sensibles a las anomalías del almacenamiento lisosómico, lo que lleva a la desmielinización y la disfunción neurológica progresiva. Los síntomas físicos comprenden ataxia, atrofia óptica, disartria, distonía, parálisis nerviosa, hiporreflexia que progresa a hiperreflexia, deterioro cognitivo y demencia, y finalmente estado de descerebración. Los cambios de personalidad, la disminución del rendimiento laboral y escolar, y la aparición de psicosis también son frecuentes.²¹⁹⁻²²¹ En la RM del cerebro se observan cambios en la sustancia blanca compatibles con desmielinización. El diagnóstico se realiza midiendo el aumento de sulfátidos en la orina y las concentraciones bajas de enzimas en los leucocitos de la sangre. Las pruebas moleculares también están disponibles. El trasplante de médula ósea puede retrasar el progreso de la enfermedad.

Niemann-Pick tipo C

El Niemann-Pick tipo C (NPC) también es un trastorno secundario a las secuelas de las anomalías del almacenamiento intracelular de lípidos. Aunque no se conoce bien el mecanismo de la enfermedad, se cree que está relacionado con la alteración del transporte intracelular mediado por el producto proteínico del gen *NPC1* (cromosoma 18q11-12). La parálisis supranuclear vertical es la característica diferenciadora de este trastorno, pero también se observan otros hallazgos compatibles con disfunción neurológica (p. ej., ataxia, disartria, distonía, convulsiones, y deterioro y déficits cognitivos) y hepatopatía. En las personas con NPC aumenta la tasa de psicosis y se han realizado diagnósticos erróneos de esquizofrenia.²²²⁻²²³ Hay que destacar que los cribados lisosómicos en la orina y la sangre son normales en el NPC, y el diagnóstico requiere cultivos de fibroblastos cutáneos, que muestran una alteración de la esterificación del colesterol y tinción de filipina positiva. También está disponible la secuenciación de *NPC1* y *NPC2* (14q24.3).

Tay-Sachs, forma de inicio tardío

Muchos médicos están familiarizados con el Tay-Sachs clásico, un trastorno del almacenamiento lisosómico secundario a la deficiencia de β -hexosaminidasa A, que da lugar a la acumulación del gangliósido GM₂ en las neuronas, neurodegeneración progresiva y la muerte, por lo general antes de los 4 años de edad. Las mutaciones en el gen *HEXA* en 15q23-24 son responsables de la disfunción enzimática. Sin embargo, también puede producirse una forma de inicio tardío en la que se conserva parte de la actividad de la enzima, con una progresión más lenta de los síntomas neurológicos y síntomas asociados del estado de ánimo y psicóticos.²²⁴⁻²²⁵ En esta forma no están presentes las manchas maculares de color rojo cereza, una característica distintiva del Tay-Sachs.

Enfermedad de Wilson

Las mutaciones en el gen *ATP7B* (cromosoma 13q14-21), que codifica el transportador principal de cobre del organismo, causan la enfermedad de Wilson. Los síntomas son secundarios a los depósitos anómalos de cobre en el hígado y el sistema nervioso, y a las lesiones oxidativas resultantes mediadas por el cobre, y comprenden las secuelas de la disfunción hepática aguda, recidivante y crónica (p. ej., ictericia, anomalías de las pruebas de la función hepática, hepatitis, insuficiencia hepática fulminante y cirrosis) y la afectación de los ganglios basales (p. ej., temblor, «aleteo», disartria, rigidez, parkinsonismo, discinesia, distonía y corea). También se observa deterioro cognitivo. Los primeros síntomas de la enfermedad pueden ser

cambios de personalidad y trastornos del estado de ánimo (incluida parálisis pseudobulbar).^{228,229} La característica distintiva de este trastorno es el anillo de Kayser-Fleischer de color marrón dorado, un depósito de cobre en la córnea visible en la exploración con lámpara de hendidura y presente en el 90% de los pacientes con síntomas psiquiátricos. El diagnóstico se realiza midiendo el cobre ligado reducido y la ceruloplasmina en la sangre, por el aumento de la excreción urinaria de cobre, y visualizando los depósitos de cobre en la biopsia hepática. El tratamiento consiste en terapia de quelación para la sobrecarga de cobre y en limitar el consumo de alimentos ricos en cobre. Las lesiones hepáticas graves pueden requerir un trasplante.

Trastornos ligados al cromosoma X

Adrenoleucodistrofia

Esta leucodistrofia es secundaria a mutaciones en el gen *ABCD1* (localizado en Xq28), que codifica la enzima peroxisómica lignoceroil-CoA ligasa, y dan lugar a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en los peroxisomas. Los síntomas están relacionados con la acumulación de AGCML en la mielina del SNC, en la corteza suprarrenal y en las células de Leydig de los testículos. Existen tres formas de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X): cerebral infantil, adrenomieloneuropatía (curso de inicio tardío y que progresa lentamente) y enfermedad de Addison (solo con hallazgos suprarrenales). En la forma cerebral de inicio temprano los primeros síntomas suelen confundirse con los del TDAH.^{231,232} Más adelante se hacen evidentes los síntomas de deterioro cognitivo progresivo, pérdida de visión y audición, alteraciones de la marcha, disartria y disfagia. También son frecuentes los síntomas del estado de ánimo y psicóticos, especialmente en las formas de aparición tardía.^{233,234} En la RM del cerebro se observa leucodistrofia, y suele ser una clave importante para el diagnóstico. Además, pueden medirse las concentraciones sanguíneas elevadas de AGCML en los niños afectados, así como indicios de disfunción suprarrenal. Generalmente, no se realizan pruebas de mutación porque casi siempre las mutaciones son únicas para una familia en particular. Las mujeres portadoras de la enfermedad también pueden mostrar síntomas, pero tienden a ser mucho más leves que los de los hombres afectados.

Trastornos mitocondriales

La función mitocondrial óptima requiere muchas rutas relacionadas con la producción de energía, como la oxidación de ácidos grasos, la cadena de transporte de electrones, el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Además, los trastornos de la carnitina (importante para el transporte de ácidos grasos a la mitocondria) y el metabolismo del piruvato también están relacionados con el funcionamiento mitocondrial. Los genes que controlan la función mitocondrial se encuentran tanto en el genoma propio de las mitocondrias como en el genoma nuclear, por lo que la herencia de estos trastornos puede ser mitocondrial o autosómica. Los síntomas asociados a la disfunción mitocondrial varían mucho dependiendo del gen y la ruta que estén involucrados, desde trastornos específicos (p. ej., encefalomiopatía mitocondrial acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares [MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes*]) a síntomas más generales de agotamiento de la energía. Los sistemas orgánicos que utilizan mucha energía (p. ej., el cerebro, el corazón y el músculo esquelético) son más propensos a estar afectados. Por esta razón, la afectación de múltiples sistemas suele ser la característica distintiva de una enfermedad mitocondrial. La combinación de síntomas psiquiátricos con indicios de disfunción orgánica (p. ej., miocardiopatía, hipotonía, convulsiones, acidosis láctica, hipoglucemia, letargo y encefalopatía) puede indicar la presencia de un trastorno del metabolismo energético. Dependiendo del trastorno, pueden utilizarse los resultados de los estudios metabólicos especializados (p. ej., concentraciones de lactato, piruvato, ácidos orgánicos en la orina y acilcarnitina plasmática) o las pruebas moleculares para hacer el diagnóstico. En algunos trastornos se ofrece tratamiento en forma de modificación de la dieta o de suplementos.

Aplicaciones clínicas de la genética psiquiátrica

El dividendo clínico más importante de la investigación genética psiquiátrica puede ser su potencial para aumentar nuestros conocimientos sobre la biología y el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas. La disección genética de las enfermedades psiquiátricas puede revelar nuevas rutas etiológicas y nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos, lo que lleva a nuevos abordajes de tratamiento. Los factores predictivos farmacogenéticos de la respuesta a los fármacos pueden ayudar a optimizar la asignación del tratamiento en el futuro. Ambas perspectivas deben investigarse más.

La investigación genética de los trastornos psiquiátricos ha proporcionado información clínicamente relevante. Como se ha descrito antes, varios trastornos genéticos médicos tienen manifestaciones psiquiátricas destacadas, y conocer estas entidades es importante para el diagnóstico diferencial en los casos en los que otras características clínicas indican un fenotipo sindrómico. Por ejemplo, se ha estimado que el 1-2% de los pacientes con síntomas de esquizofrenia en el entorno psiquiátrico tienen SVCF no reconocido, y las características de la esquizofrenia en los pacientes con SVCF no se diferencian fácilmente del fenotipo de la esquizofrenia en pacientes sin SVCF.²³⁵ También es muy importante tener en cuenta los trastornos genéticos médicos cuando se evalúa a niños con trastornos del desarrollo y discapacidad intelectual. Como se ha descrito antes, actualmente hay disponibles pruebas genéticas para trastornos mendelianos y anomalías cromosómicas, y es apropiado derivar a estos paciente a los profesionales en genética (p. ej., médicos genetistas y asesores genéticos).

Se están empezando a identificar los genes específicos de susceptibilidad en las enfermedades psiquiátricas frecuentes y su relevancia clínica. Los estudios epidemiológicos genéticos proporcionan información que puede servir para la psicoeducación e incluso el asesoramiento genético.²³⁶ Los antecedentes familiares positivos son actualmente el factor de riesgo mejor establecido para una amplia gama de trastornos psiquiátricos, como los trastornos psicóticos, del estado de ánimo y de ansiedad.²³⁷ Los estudios familiares proporcionan el riesgo de recidiva empírico (riesgo del trastorno en los familiares de las personas afectadas), y se han revisado con detalle en otra parte. Proporcionar información sobre estos riesgos es un componente clave del asesoramiento genético que, según la definición aceptada por la National Society for Genetic Counselors, es «el proceso de ayudar a las personas a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a la enfermedad. Este proceso integra:

- La obtención e interpretación de los antecedentes médicos y familiares para evaluar la posibilidad de que se produzca la enfermedad o de que se produzcan recidivas.
- La educación sobre la herencia, las pruebas, el manejo, la prevención, los recursos y la investigación.
- El asesoramiento para facilitar la toma de decisiones informada y la adaptación al riesgo o la enfermedad».

Los lectores interesados pueden consultar revisiones más detalladas de la naturaleza, la práctica y las implicaciones del asesoramiento genético psiquiátrico.^{238,239}

Debido a la evidencia de que las formas frecuentes de las enfermedades psiquiátricas son multifactoriales y poligénicas, y a que es probable que los genes de susceptibilidad tengan efectos pequeños, no está claro que las pruebas genéticas clínicamente útiles sean factibles para estos trastornos. El ejemplo de la EA de inicio tardío es instructivo para considerar el impacto de las pruebas genéticas para los trastornos psiquiátricos complejos. Aunque la prueba está disponible actualmente en EE. UU. sobre una base clínica para las formas autosómicas dominantes de la EA de inicio temprano, estas mutaciones muy penetrantes representan menos del 5% del total de los casos de EA. El factor de riesgo genético mejor establecido para la EA de inicio tardío es el alelo *APOE* $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E. Sin embargo, debido a la ausencia de intervenciones preventivas o terapéuticas muy eficaces para la EA, el potencial de estigmatización y discriminación debido a los resultados de la prueba, y el hecho de que el alelo de riesgo *APOE* no es ni necesario ni suficiente para el desarrollo de la EA, sigue existiendo el consenso de que las pruebas del *APOE* no deben, al menos por ahora, utilizarse con fines predictivos.^{239,240} Sin embargo, la evidencia de un estudio clínico aleatorizado indica que la demanda de pruebas del *APOE* podría exceder los recursos disponibles para el asesoramiento y la realización de la prueba si se ofreciera abiertamente.²⁴¹ La alta prevalencia de varios trastornos psiquiátricos indica que podrían producirse problemas similares si se ofrecieran pruebas de genes de susceptibilidad.

Con la llegada de la genotipificación del genoma completo y la perspectiva de que la secuenciación del genoma completo sea asequible en un futuro cercano, es posible que puedan utilizarse pruebas simultáneas de múltiples alelos de susceptibilidad para producir pruebas genéticas altamente predictivas para enfermedades complejas.²³² Es importante tener en cuenta que, incluso aunque puedan superarse las limitaciones científicas y estadísticas de las pruebas, las complejas cuestiones éticas, junto con la posibilidad de que se produzcan efectos psicológicos adversos debido a las pruebas genéticas de los trastornos psiquiátricos, requerirían una cuidadosa consideración antes de poder introducir estas pruebas.^{233,234} La viabilidad de la prueba es diferente de la conveniencia o la utilidad clínica, que pueden depender de la disponibilidad de intervenciones eficaces para los que están en mayor riesgo, del impacto psicológico y económico adverso de los falsos positivos y los falsos negativos, y de otros factores que no son estrictamente características de la realización de la prueba. No obstante, es probable que a medida que se realicen avances en genética psiquiátrica y medicina genómica se solicite cada vez más a los psiquiatras para incorporar esta información en la práctica clínica. La necesidad de una mayor educación genética en los médicos fue subrayada por una encuesta de más de 350 psiquiatras. Aunque casi el 80% no se consideraban competentes para transmitir la información genética a los pacientes y sus familias, más del 80% creían que era su función hacerlo, y el 93% dijeron que analizaban las contribuciones genéticas a la enfermedad con al menos algunos de sus pacientes.²³⁴

Conclusión

Incluso en conjunto, los trastornos anteriores son responsables de un número muy limitado de pacientes con síntomas psiquiátricos, pero se producen. Para estas personas, hacer un diagnóstico correcto es fundamental para maximizar la atención médica y los servicios de apoyo, y para guiar el tratamiento psiquiátrico. Los psiquiatras deben tenerlos muy en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síntomas psiquiátricos, especialmente en los pacientes con enfermedades médicas concomitantes. En general, estar atento a las «banderas rojas» que surgen en la exploración de los pacientes ayudará a identificar a aquellos que requieren un estudio diagnóstico más amplio y la derivación a un especialista.

Acceda *online* a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304–1351.
2. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921.
3. Consortium EP, Dunham I, Kundaje A, et al. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489(7414):57–74.
4. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 2012;148(6):1223–1241.
5. Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 2002;359(9304):426–430.
6. Morton NE. Linkage disequilibrium maps and association mapping. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1425–1430.
7. International HapMap C. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437(7063):1299–1320.
8. Spielman RS, Bastone LA, Burdick JT, et al. Common genetic variants account for differences in gene expression among ethnic groups. *Nat Genet*. 2007;39(2):226–231.
9. van Vliet J, Oates NA, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(12):1531–1538.
10. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, et al. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(5):355–367.

11. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci.* 2006;9(4):519–525: PubMed PMID: 16501568.
12. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med.* 2007;13(7):269–277: PubMed PMID: 17544850.
13. Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(1):23–36: PubMed PMID: 17183358.
14. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet.* 2012;13(8):537–551: PubMed PMID: 22777127.
15. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron.* 2011;72(6):951–963: PubMed PMID: 22196331.
16. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2012;17(2):142–153: PubMed PMID: 22083728. Pubmed Central PMCID: 3603134.
17. Ebert DH, Greenberg ME. Activity-dependent neuronal signalling and autism spectrum disorder. *Nature.* 2013;493(7432):327–337: PubMed PMID: 23325215. Pubmed Central PMCID: 3576027.
18. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH, et al. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat Rev Genet.* 2013;14(7):483–495: PubMed PMID: 23752797.
19. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics C, Smoller JW, Craddock N, et al. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2013;381(9875):1371–1379: PubMed PMID: 23453885.
20. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 2007;316(5823):445–449: PubMed PMID: 17363630. Pubmed Central PMCID: 2993504.
21. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron.* 2011;70(5):863–885: PubMed PMID: 21658581.
22. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron.* 2011;70(5):886–897: PubMed PMID: 21658582.
23. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature.* 2010;466(7304):368–372: PubMed PMID: 20531469. Pubmed Central PMCID: 3021798.
24. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science.* 2008;320(5875):539–543: PubMed PMID: 18369103.
25. International Schizophrenia C Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature.* 2008;455(7210):237–241: PubMed PMID: 18668038.
26. Xu B, Roos JL, Levy S, et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet.* 2008;40(7):880–885: PubMed PMID: 18511947.
27. Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron.* 2013;77(2):259–273: PubMed PMID: 23352163. Pubmed Central PMCID: 3694430.
28. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012;485(7397):237–241: PubMed PMID: 22495306. Pubmed Central PMCID: 3667984.
29. Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature.* 2012;485(7397):242–245: PubMed PMID: 22495311. Pubmed Central PMCID: 3613847.

30. Lim ET, Raychaudhuri S, Sanders SJ, et al. Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders. *Neuron*. 2013;77(2):235–242: PubMed PMID: 23352160. Pubmed Central PMCID: 3613849.
31. O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011;43(6):585–589: PubMed PMID: 21572417. Pubmed Central PMCID: 3115696.
32. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012;485(7397):246–250: PubMed PMID: 22495309. Pubmed Central PMCID: 3350576.
33. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father’s age to disease risk. *Nature*. 2012;488(7412):471–475: PubMed PMID: 22914163. Pubmed Central PMCID: 3548427.
34. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):583–590: PubMed PMID: 16791147.
35. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636–645: PubMed PMID: 12668349.
36. Freedman R, Adams CE, Adler LE, et al. Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2000;97(1):58–64: PubMed PMID: 10813805.
37. Hall MH, Rijsdijk F, Picchioni M, et al. Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials. *Am J Psychiatry*. 2007;164(5):804–812: PubMed PMID: 17475740.
38. Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;45(5):551–558: PubMed PMID: 10088045.
39. Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(12):1085–1096: PubMed PMID: 12470124.
40. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(2):587–592.
41. Cruchaga C, Kauwe JS, Harari O, et al. GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer’s disease. *Neuron*. 2013;78(2):256–268: PubMed PMID: 23562540. Pubmed Central PMCID: 3664945.
42. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(10):818–827: PubMed PMID: 16988657.
43. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):828–834: PubMed PMID: 15880108.
44. Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR. Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry*. 2006;59(10):888–897: PubMed PMID: 16442081.
45. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(12):6917–6922.
46. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313–1323: PubMed PMID: 15950004.
47. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, et al. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(7):633–642: PubMed PMID: 2069494.
48. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, et al. Familial subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a 4-year follow-up study of children from antisocial-ADHD families. *J Child Psychol Psychiatry*. 1998;39(7):1045–1053: PubMed PMID: 9804037.

49. Faraone SV, Biederman J, Mennin D, et al. Bipolar and antisocial disorders among relatives of ADHD children: parsing familial subtypes of illness. *Am J Med Genet.* 1998;81(1):108–116: PubMed PMID: 9514596.
50. Faraone SV, Biederman J, Jetton JG, et al. Attention deficit disorder and conduct disorder: longitudinal evidence for a familial subtype. *Psychol Med.* 1997;27(2):291–300: PubMed PMID: 9089822.
51. Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2010;376(9750):1401–1408: PubMed PMID: 20888040. Pubmed Central PMCID: 2965350.
52. Elia J, Gai X, Xie HM, et al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry.* 2010;15(6):637–646: PubMed PMID: 19546859. Pubmed Central PMCID: 2877197.
53. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet.* 2002;71(4):959–963: PubMed PMID: 12187510. Pubmed Central PMCID: 378550.
54. Elia J, Glessner JT, Wang K, et al. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2012;44(1):78–84: PubMed PMID: 22138692.
55. Hamshere ML, Stergiakouli E, Langley K, et al. A shared polygenic contribution between childhood ADHD and adult schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2013; PubMed PMID: 23703318.
56. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* 2008;9(5):341–355: PubMed PMID: 18414403. Pubmed Central PMCID: 2756414.
57. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry.* 2007;12(1):2–22: PubMed PMID: 17033636.
58. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet.* 2003;362(9390):1133–1141: PubMed PMID: 14550703.
59. State MW, Levitt P. The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14(12):1499–1506: PubMed PMID: 22037497.
60. Keen-Kim D, Freimer NB. Genetics and epidemiology of Tourette syndrome. *J Child Neurol.* 2006;21(8):665–671: PubMed PMID: 16970867.
61. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, et al. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;48(1):154–163: PubMed PMID: 1985456. Pubmed Central PMCID: 1682764.
62. State MW. The genetics of Tourette disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):302–309: PubMed PMID: 21277193, Pubmed Central PMCID: 3102152.
63. Abelson JF, Kwan KY, O’Roak BJ, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette’s syndrome. *Science.* 2005;310(5746):317–320: PubMed PMID: 16224024.
64. Scharf JM, Yu D, Mathews CA, et al. Genome-wide association study of Tourette’s syndrome. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):721–728: PubMed PMID: 22889924. Pubmed Central PMCID: 3605224.
65. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer’s disease. *Lancet.* 2006;368(9533):387–403: PubMed PMID: 16876668.
66. Green RC, Cupples LA, Go R, et al. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *JAMA.* 2002;287(3):329–336: PubMed PMID: 11790212.
67. Pedersen NL, Gatz M, Berg S, et al. How heritable is Alzheimer’s disease late in life? Findings from Swedish twins. *Ann Neurol.* 2004;55(2):180–185: PubMed PMID: 14755721.
68. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2):168–174: PubMed PMID: 16461860.
69. Bergem AL, Engedal K, Kringlen E. The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia. A twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(3):264–270: PubMed PMID: 9075467.

70. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):92–104: PubMed PMID: 23237904.
71. Blacker D, Haines JL, Rodes L, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology.* 1997;48(1):139–147: PubMed PMID: 9008509.
72. Naj AC, Jun G, Beecham GW, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43(5):436–441: PubMed PMID: 21460841. Pubmed Central PMCID: 3090745.
73. Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41(10):1094–1099: PubMed PMID: 19734903.
74. Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43(5):429–435: PubMed PMID: 21460840. Pubmed Central PMCID: 3084173.
75. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2009;41(10):1088–1093: PubMed PMID: 19734902. Pubmed Central PMCID: 2845877.
76. Rogava E, Meng Y, Lee JH, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet.* 2007;39(2):168–177: PubMed PMID: 17220890. Pubmed Central PMCID: 2657343.
77. Reitz C, Cheng R, Rogava E, et al. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68(1):99–106: PubMed PMID: 21220680. Pubmed Central PMCID: 3086666.
78. Pottier C, Hannequin D, Coutant S, et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. *Mol Psychiatry.* 2012;17(9):875–879: PubMed PMID: 22472873.
79. Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry.* 2000;47(3):210–220: PubMed PMID: 10682218.
80. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):12–17: PubMed PMID: 10813800.
81. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2009;18(5):988–996: PubMed PMID: 18945720. Pubmed Central PMCID: 2695245.
82. Vacic V, McCarthy S, Malhotra D, et al. Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature.* 2011;471(7339):499–503: PubMed PMID: 21346763. Pubmed Central PMCID: 3351382.
83. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009;460(7256):744–747: PubMed PMID: 19571808. Pubmed Central PMCID: 3077530.
84. Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature.* 2009;460(7256):753–757: PubMed PMID: 19571809. Pubmed Central PMCID: 2775422.
85. International Schizophrenia C, Purcell SM, Wray NR, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748–752: PubMed PMID: 19571811.
86. Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011;12:121–144: PubMed PMID: 21639796.
87. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008;40(9):1053–1055: PubMed PMID: 18677311.

88. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study C Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 2011;43(10):969–976: PubMed PMID: 21926974. Pubmed Central PMCID: 3303194.
89. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;123C(1):48–58: PubMed PMID: 14601036.
90. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic–depressive illness. *Nature.* 1977;268(5618):327–329: PubMed PMID: 887159.
91. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, et al. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(5):497–502: PubMed PMID: 12742871.
92. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J, et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry.* 2004;161(10):1814–1821: PubMed PMID: 15465978.
93. Cardno AG, Rijdsdijk FV, Sham PC, et al. A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms. *Am J Psychiatry.* 2002;159(4):539–545: PubMed PMID: 11925290.
94. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013;381(9878):1654–1662: PubMed PMID: 23663951.
95. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 2008;40(9):1056–1058: PubMed PMID: 18711365. Pubmed Central PMCID: 2703780.
96. Cichon S, Muhleisen TW, Degenhardt FA, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):372–381: PubMed PMID: 21353194. Pubmed Central PMCID: 3059436.
97. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552–1562: PubMed PMID: 11007705.
98. Weissman MM, Merikangas KR, Wickramaratne P, et al. Understanding the clinical heterogeneity of major depression using family data. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(5):430–434: PubMed PMID: 3964021.
99. Mondimore FM, Zandi PP, Mackinnon DF, et al. Familial aggregation of illness chronicity in recurrent, early-onset major depression pedigrees. *Am J Psychiatry.* 2006;163(9):1554–1560: PubMed PMID: 16946180.
100. Klein DN, Shankman SA, Lewinsohn PM, et al. Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *Am J Psychiatry.* 2004;161(4):646–653: PubMed PMID: 15056510.
101. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Corrections to 2 prior published articles. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):94–95: PubMed PMID: 10632241.
102. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(4):322–327: PubMed PMID: 10197826.
103. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, et al. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):109–114: PubMed PMID: 16390897.
104. Ripke S, Wray NR, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GC et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):497–511: PubMed PMID: 22472876.
105. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389: PubMed PMID: 12869766.
106. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry.* 2010;15(1):18–22: PubMed PMID: 20029411.
107. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(23):2462–2471: PubMed PMID: 19531786. Pubmed Central PMCID: 2938776.

108. Munafo MR, Durrant C, Lewis G, et al. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):211–219: PubMed PMID: 18691701.
109. Karg K, Burmeister M, Shedden K, et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):444–454: PubMed PMID: 21199959.
110. Fergusson DM, Horwood LJ, Miller AL, et al. Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: findings from a 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2011;198(2):129–135: PubMed PMID: 21282783. Pubmed Central PMCID: 3031653.
111. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568–1578: PubMed PMID: 11578982.
112. Goldstein RB, Wickramaratne PJ, Horwath E, et al. Familial aggregation and phenomenology of 'early'-onset (at or before age 20 years) panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(3):271–278: PubMed PMID: 9075468.
113. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1152–1162: PubMed PMID: 9734536.
114. Scherrer JF, True WR, Xian H, et al. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):25–35: PubMed PMID: 10708813.
115. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, et al. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):182–189: PubMed PMID: 15699295.
116. Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, et al. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res*. 2001;103(2-3):133–145: PubMed PMID: 11549402.
117. McGrath LM, Weill S, Robinson EB, et al. Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Dev Psychopathol*. 2012;24(4):1179–1193: PubMed PMID: 23062290. Pubmed Central PMCID: 3721501.
118. Smoller JW. Who's afraid of anxiety genetics? *Biol Psychiatry*. 2011;69(6):506–507: PubMed PMID: 21353834.
119. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. The genetic epidemiology of phobias in women. The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(4):273–281: PubMed PMID: 1558461.
120. Newman SC, Bland RC. A population-based family study of DSM-III generalized anxiety disorder. *Psychol Med*. 2006;36(9):1275–1281: PubMed PMID: 16700965.
121. Roy MA, Neale MC, Pedersen NL, et al. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. *Psychol Med*. 1995;25(5):1037–1049: PubMed PMID: 8588001.
122. Kendler KS, Gardner CO, Gatz M, et al. The sources of co-morbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. *Psychol Med*. 2007;37(3):453–462: PubMed PMID: 17121688.
123. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder with pediatric probands. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;134B(1):13–19: PubMed PMID: 15635694.
124. do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Curi M, et al. A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;136B(1):92–97: PubMed PMID: 15892140.
125. Fyer AJ, Lipsitz JD, Mannuzza S, et al. A direct interview family study of obsessive-compulsive disorder. *I. Psychol Med*. 2005;35(11):1611–1621: PubMed PMID: 16219119.
126. Grados MA, Riddle MA, Samuels JF, et al. The familial phenotype of obsessive-compulsive disorder in relation to tic disorders: the Hopkins OCD family study. *Biol Psychiatry*. 2001;50(8):559–565: PubMed PMID: 11690590.

127. Clifford CA, Murray RM, Fulker DW. Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychol Med.* 1984;14(4):791–800: PubMed PMID: 6545413.
128. van Grootheest DS, Cath DC, Beekman AT, et al. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Res Hum Genet.* 2005;8(5):450–458: PubMed PMID: 16212834.
129. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(8):1027–1033: PubMed PMID: 17894418.
130. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7):778–785: PubMed PMID: 16818867.
131. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, et al. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(7):769–776: PubMed PMID: 16818866.
132. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, et al. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature.* 2007;448(7156):894–900: PubMed PMID: 17713528. Pubmed Central PMCID: 2442572.
133. Zuchner S, Wendland JR, Ashley-Koch AE, et al. Multiple rare SAPAP3 missense variants in trichotillomania and OCD. *Mol Psychiatry.* 2009;14(1):6–9: PubMed PMID: 19096451. Pubmed Central PMCID: 2803344.
134. Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, et al. Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(5):710–720: PubMed PMID: 19051237.
135. Stewart SE, Yu D, Scharf JM, et al. Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(7):788–798: PubMed PMID: 22889921.
136. Nurnberger Jr JL, Wiegand R, Bucholz K, et al. A family study of alcohol dependence: coaggregation of multiple disorders in relatives of alcohol-dependent probands. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(12):1246–1256: PubMed PMID: 15583116.
137. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(11):973–979: PubMed PMID: 9819065.
138. Walters GD. The heritability of alcohol abuse and dependence: a meta-analysis of behavior genetic research. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2002;28(3):557–584: PubMed PMID: 12211366.
139. Liu IC, Blacker DL, Xu R, et al. Genetic and environmental contributions to the development of alcohol dependence in male twins. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(9):897–903: PubMed PMID: 15351768.
140. Heath AC, Bucholz KK, Madden PA, et al. Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychol Med.* 1997;27(6):1381–1396: PubMed PMID: 9403910.
141. Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):34–40: PubMed PMID: 9892295.
142. Yates WR, Cadoret RJ, Troughton E, et al. An adoption study of DSM-III-R alcohol and drug dependence severity. *Drug Alcohol Depend.* 1996;41(1):9–15: PubMed PMID: 8793305.
143. Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E, et al. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52(1):42–52: PubMed PMID: 7811161.
144. Wang JC, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:241–261: PubMed PMID: 22703173. Pubmed Central PMCID: 3474605.
145. Kendler KS, Chen X, Dick D, et al. Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci.* 2012;15(2):181–189: PubMed PMID: 22281715. Pubmed Central PMCID: 3297622.

146. Agrawal A, Lynskey MT. The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction*. 2006;101(6):801–812: PubMed PMID: 16696624.
147. Saxon AJ, Oreskovich MR, Brkanac Z. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine. *Harv Rev Psychiatry*. 2005;13(4):218–232: PubMed PMID: 16126608.
148. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet*. 2005;6(7):521–532: PubMed PMID: 15995696.
149. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, et al. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):687–695: PubMed PMID: 12668357.
150. Drakenberg K, Nikoshkov A, Horvath MC, et al. Mu opioid receptor A118G polymorphism in association with striatal opioid neuropeptide gene expression in heroin abusers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(20):7883–7888.
151. Haile CN, Kosten TR, Kosten TA. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behav Genet*. 2007;37(1):119–145: PubMed PMID: 17063402.
152. Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet*. 2005;37(7):671–681: PubMed PMID: 15990888.
153. Weinshilboum R, Wang L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(9):739–748: PubMed PMID: 15340384.
154. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*. 2004;429(6990):464–468: PubMed PMID: 15164072.
155. Phillips KA, Van Bebber SL. Measuring the value of pharmaco genomics. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(6):500–509: PubMed PMID: 15915153.
156. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006;47(1):75–85: PubMed PMID: 16384813.
157. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442–473: PubMed PMID: 15037866.
158. Schenk PW, van Fessem MA, Verploegh-Van Rij S, et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2008;13(6):597–605: PubMed PMID: 17667959.
159. de Leon J, Susce MT, Pan RM, et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):15–27: PubMed PMID: 15669884.
160. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(4):438–452: PubMed PMID: 12386646.
161. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, et al. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):247–257: PubMed PMID: 17146470.
162. Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(9):879–883: PubMed PMID: 14573314.
163. Murphy Jr GM, Hollander SB, Rodrigues HE, et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1163–1169: PubMed PMID: 15520364.
164. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):783–792: PubMed PMID: 17606812.
165. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007;12(8):707–747: PubMed PMID: 17549063.

166. Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30(2):167–172: PubMed PMID: 2016217.
167. Boone KB, Swerdloff RS, Miller BL, et al. Neuropsychological profiles of adults with Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(4):446–456: PubMed PMID: 11396547.
168. van Rijn S, Aleman A, Swaab H, et al. Klinefelter's syndrome (karyotype 47,XXY) and schizophrenia-spectrum pathology. *Br J Psychiatry*. 2006;189:459–460: PubMed PMID: 17077438.
169. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e232–e240: PubMed PMID: 17200249.
170. DeLisi LE, Maurizio AM, Svetina C, et al. Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;135B(1):15–23: PubMed PMID: 15729733.
171. Ross J, Zinn A, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):135–141: PubMed PMID: 10899807.
172. Lesniak-Karpiak K, Mazzocco MM, Ross JL. Behavioral assessment of social anxiety in females with Turner or fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(1):55–67: PubMed PMID: 12708580.
173. Cardoso G, Daly R, Haq NA, et al. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(6):313–319: PubMed PMID: 15726728.
174. Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, et al. Relationship between clinical and genetic features in "inverted duplicated chromosome 15" patients. *Pediatr Neurol*. 2001;24(2):111–116: PubMed PMID: 11275459.
175. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder. *Brain Dev*. 2005;27(5):365–369: PubMed PMID: 16023554.
176. State MW, Dykens EM. Genetics of childhood disorders: XV. Prader-Willi syndrome: genes, brain, and behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(6):797–800: PubMed PMID: 10846317.
177. Dykens EM, Leckman JF, Cassidy SB. Obsessions and compulsions in Prader-Willi syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(8):995–1002: PubMed PMID: 9119946.
178. Dykens E, Shah B. Psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(3):167–178: PubMed PMID: 12617696.
179. Clarke DJ, Boer H, Whittington J, et al. Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *Br J Psychiatry*. 2002;180:358–362: PubMed PMID: 11925360.
180. Boer H, Holland A, Whittington J, et al. Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*. 2002;359(9301):135–136: PubMed PMID: 11809260.
181. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999;46(7):882–891: PubMed PMID: 10509171. Pubmed Central PMCID: 3276595.
182. Sporn A, Addington A, Reiss AL, et al. 22q11 deletion syndrome in childhood onset schizophrenia: an update. *Mol Psychiatry*. 2004;9(3):225–226: PubMed PMID: 14699434.
183. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(1):3–10: PubMed PMID: 18636631. Pubmed Central PMCID: 2805186.
184. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(17):7612–7616.
185. Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(12):1536–1543: PubMed PMID: 10596254.

186. Papolos DF, Faedda GL, Veit S, et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velocardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1541–1547: PubMed PMID: 8942449.
187. Green T, Gothelf D, Glaser B, et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1060–1068: PubMed PMID: 19797984.
188. Gothelf D, Presburger G, Zohar AH, et al. Obsessive-compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;126B(1):99–105: PubMed PMID: 15048657.
189. Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, et al. 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet*. 1998;81(4):328–337: PubMed PMID: 9674980. Pubmed Central PMCID: 3173497.
190. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(4):412–421: PubMed PMID: 18231123.
191. Bi W, Saifi GM, Shaw CJ, et al. Mutations of RAI1, a PHD-containing protein, in nondeletion patients with Smith-Magenis syndrome. *Hum Genet*. 2004;115(6):515–524: PubMed PMID: 15565467.
192. Smith AC, Dykens E, Greenberg F. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Am J Med Genet*. 1998;81(2):179–185: PubMed PMID: 9613859.
193. Martin SC, Wolters PL, Smith AC. Adaptive and maladaptive behavior in children with Smith-Magenis Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(4):541–552: PubMed PMID: 16570214.
194. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol*. 2006;34(5):337–350: PubMed PMID: 16647992.
195. Finucane BM, Konar D, Haas-Givler B, et al. The spasmodic upper-body squeeze: a characteristic behavior in Smith-Magenis syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(1):78–83: PubMed PMID: 8132119.
196. Meyer-Lindenberg A, Hariri AR, Munoz KE, et al. Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nat Neurosci*. 2005;8(8):991–993: PubMed PMID: 16007084.
197. Gosch A, Pankau R. Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(8):527–533: PubMed PMID: 9295848.
198. Davies M, Udwin O, Howlin P. Adults with Williams syndrome. Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. *Br J Psychiatry*. 1998;172:273–276: PubMed PMID: 9614479.
199. Bhakar AL, Dolen G, Bear MF. The pathophysiology of fragile X (and what it teaches us about synapses). *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:417–443: PubMed PMID: 22483044.
200. Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, et al. Molecular and cognitive predictors of the continuum of autistic behaviours in fragile X. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(3):315–326: PubMed PMID: 17097142, Pubmed Central PMCID: 2145511.
201. Hatton DD, Sideris J, Skinner M, et al. Autistic behavior in children with fragile X syndrome: prevalence, stability, and the impact of FMRP. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(17):1804–1813: PubMed PMID: 16700053.
202. Goldson E, Hagerman RJ. The fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1992;34(9):826–832: PubMed PMID: 1526353.
203. Backes M, Genc B, Schreck J, et al. Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet*. 2000;95(2):150–156: PubMed PMID: 11078566.
204. Paulsen JS, Ready RE, Hamilton JM, et al. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):310–314: PubMed PMID: 11511702. Pubmed Central PMCID: 1737562.

205. Kirkwood SC, Su JL, Conneally P, et al. Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol.* 2001;58(2):273–278: PubMed PMID: 11176966.
206. Kirkwood SC, Siemers E, Viken R, et al. Longitudinal personality changes among presymptomatic Huntington disease gene carriers. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2002;15(3):192–197: PubMed PMID: 12218712.
207. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.* 2007;56(3):422–437: PubMed PMID: 17988628.
208. Lyst MJ, Ekiert R, Ebert DH, et al. Rett syndrome mutations abolish the interaction of MeCP2 with the NCoR/SMRT co-repressor. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):898–902: PubMed PMID: 23770565.
209. Ebert DH, Gabel HW, Robinson ND, et al. Activity-dependent phosphorylation of MeCP2 threonine 308 regulates interaction with NCoR. *Nature.* 2013;499(7458):341–345: PubMed PMID: 23770587.
210. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29(2):190–198: PubMed PMID: 3582788.
211. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry.* 1985;142(12):1430–1436: PubMed PMID: 4073306.
212. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry.* 1994;36(11):744–747: PubMed PMID: 7858070.
213. Crimlisk HL. The little imitator–porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(4):319–328: PubMed PMID: 9120442. Pubmed Central PMCID: 1074085.
214. Millward LM, Kelly P, King A, et al. Anxiety and depression in the acute porphyrias. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1099–1107: PubMed PMID: 16435203.
215. Picker JD, Coyle JT. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? *Harv Rev Psychiatry.* 2005;13(4):197–205: PubMed PMID: 16126606.
216. Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(10):1790–1792: PubMed PMID: 12359692.
217. Bracken P, Coll P. Homocystinuria and schizophrenia. Literature review and case report. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173(1):51–55: PubMed PMID: 3965612.
218. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, et al. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987;26(4):959–969: PubMed PMID: 3591841.
219. Waltz G, Harik SI, Kaufman B. Adult metachromatic leukodystrophy. Value of computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging of the brain. *Arch Neurol.* 1987;44(2):225–227: PubMed PMID: 3813937.
220. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol.* 1992;49(4):401–406: PubMed PMID: 1532712.
221. Finelli PF. Metachromatic leukodystrophy manifesting as a schizophrenic disorder: computed tomographic correlation. *Ann Neurol.* 1985;18(1):94–95: PubMed PMID: 4037756.
222. Turpin JC, Masson M, Baumann N. Clinical aspects of Niemann-Pick type C disease in the adult. *Dev Neurosci.* 1991;13(4–5):304–306: PubMed PMID: 1817035.
223. Campo JV, Stowe R, Slomka G, et al. Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence: a case of Niemann-Pick disease, type C. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40(2):126–129: PubMed PMID: 9489503.
224. Streifler J, Golomb M, Gadoth N. Psychiatric features of adult GM2 gangliosidosis. *Br J Psychiatry.* 1989;155:410–413: PubMed PMID: 2611559.

225. Rosebush PI, MacQueen GM, Clarke JT, et al. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(8):347–353: PubMed PMID: 7635850.
226. Navon R, Argov Z, Frisch A. Hexosaminidase A deficiency in adults. *Am J Med Genet*. 1986;24(1):179–196: PubMed PMID: 2939718.
227. MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(1):10–19: PubMed PMID: 9547461.
228. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*. 1990;28(3):255–265: PubMed PMID: 2378928.
229. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(12):1126–1134: PubMed PMID: 2589927.
230. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*. 1995;65:171–178: PubMed PMID: 7872138.
231. Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SF. Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. *Biol Psychiatry*. 1987;22(11):1375–1387: PubMed PMID: 3311181.
232. Cohen-Cole S, Kitchin W. Adrenoleukodystrophy and psychiatric disorder. *Am J Psychiatry*. 1985;142(10):1224–1225: PubMed PMID: 4037139.
233. Rosebush PI, Garside S, Levinson AJ, et al. The neuropsychiatry of adult-onset adrenoleukodystrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(3):315–327: PubMed PMID: 10440007.
234. Garside S, Rosebush PI, Levinson AJ, et al. Late-onset adrenoleukodystrophy associated with long-standing psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(7):460–468: PubMed PMID: 10453801.
235. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, et al. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1580–1586: PubMed PMID: 12944331, Pubmed Central PMCID: 3276594.
236. Finn CT, Smoller JW. Genetic counseling in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 2006;14(2):109–121: PubMed PMID: 16603476.
237. Merikangas KR, Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):625–635: PubMed PMID: 12668348.
238. Austin JC, Honer WG. The potential impact of genetic counseling for mental illness. *Clin Genet*. 2005;67(2):134–142: PubMed PMID: 15679823.
239. Relkin NR, Kwon YJ, Tsai J, et al. The National Institute on Aging/Alzheimer's Association recommendations on the application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;802:149–176: PubMed PMID: 8993494.
240. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, et al. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective. *JAMA*. 1997;277(10):832–836: PubMed PMID: 9052715.
241. Roberts JS, Barber M, Brown TM, et al. Who seeks genetic susceptibility testing for Alzheimer's disease? Findings from a multisite, randomized clinical trial. *Genet Med*. 2004;6(4):197–203: PubMed PMID: 15266207.
242. Janssens AC, Aulchenko YS, Elefante S, et al. Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? *Genet Med*. 2006;8(7):395–400: PubMed PMID: 16845271.
243. Hodgkinson KA, Murphy J, O'Neill S, et al. Genetic counselling for schizophrenia in the era of molecular genetics. *Can J Psychiatry*. 2001;46(2):123–130: PubMed PMID: 11280080. Pubmed Central PMCID: 3276586.
244. Finn CT, Wilcox MA, Korf BR, et al. Psychiatric genetics: a survey of psychiatrists' knowledge, opinions, and practice patterns. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):821–830: PubMed PMID: 16013896.
245. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427: PMID: 25056061.

