



Medicina U.P.B.

ISSN: 0120-4874

revista.medicina@upb.edu.co

Universidad Pontificia Bolivariana

Colombia

Gaviria Gómez, Ana Milena

Análisis de la causalidad en el estudio genético de los trastornos neuropsiquiátricos:  
revisión narrativa

Medicina U.P.B., vol. 36, núm. 2, julio-diciembre, 2017, pp. 138-145

Universidad Pontificia Bolivariana

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159052395006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Análisis de la causalidad en el estudio genético de los trastornos neuropsiquiátricos: revisión narrativa

Causal analysis in the genetic study of neuropsychiatric disorders: Narrative review / Análise da causalidade no estudo genético dos transtornos neuropsiquiátricos: revisão narrativa

Ana Milena Gaviria Gómez<sup>1</sup>

Fecha de recibido:  
16 de enero de 2017  
Fecha de aprobación:  
08 de marzo de 2017

### RESUMEN

Los trastornos neuropsiquiátricos se caracterizan por formas complejas de transmisión genética. El conocimiento de los aspectos básicos de los diseños metodológicos más usados en la investigación sobre la genética de estos trastornos permite al clínico una búsqueda más eficaz de la literatura disponible, así como una mejor lectura crítica y aplicación práctica de los artículos sobre esta área del conocimiento. Esta revisión tiene como objetivo describir los diseños estadísticos-epidemiológicos más utilizados en este ámbito e ilustrar dicha descripción con algunos ejemplos. En concreto, se revisan aspectos metodológicos generales sobre los estudios de gemelos, los estudios de adopción, análisis de pedigríes, estudios de asociación (casos y controles) y análisis de ligamiento genético.

**Palabras clave:** trastornos mentales; fenotipo; genotipo; herencia multifactorial.

### ABSTRACT

Neuropsychiatric disorders are characterized by complex forms of genetic transmission. Knowledge of the basic aspects of the most commonly used methodological designs used in research on the genetics of these disorders allows the clinician to perform a more effective search of the literature available as well as a better critical reading and practical application of the articles in this field of knowledge. The objectives of this review are to describe the statistical-epidemiological designs that are most commonly used in this field and to illustrate this description with several examples. Specifically, we review the general methodological aspects of twin studies, adoption studies, pedigree analysis, association studies (case-control), and genetic linkage analysis.

**Keywords:** mental disorders; phenotype; genotype; multifactorial inheritance.

### RESUMO

Os transtornos neuropsiquiátricos se caracterizam por formas complexas de transmissão genética. O conhecimento dos aspectos básicos dos desenhos metodológicos mais usados na investigação sobre a genética destes transtornos permite ao clínico uma busca mais eficaz da literatura disponível, assim como uma melhora na leitura crítica e na aplicação prática dos artigos sobre esta área do conhecimento. Esta revisão tem como objetivo descrever os desenhos estatísticos-epidemiológicos mais utilizados neste âmbito e ilustrar dita descrição com alguns exemplos. Em concreto, se revisam aspectos metodológicos gerais sobre os estudos de gêmeos, os estudos de adoção, análise de pedigrês, estudos de associação (casos e controles) e análise de ligamento genético.

**Palavras chave:** transtornos mentais; fenótipo; genótipo; herança multifatorial.

### Forma de citar este artículo:

Gaviria AM. Análisis de la causalidad en el estudio genético de los trastornos neuropsiquiátricos: revisión narrativa. Med U.P.B. 2017;36(2): 138-145. DOI:10.18566/medupb.v36n2.a06

1. Magíster en epidemiología y doctora en salud mental: genética y ambiente. Profesora de la Facultad de Psicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.

**Dirección de correspondencia:** Ana Milena Gaviria Gómez.  
Correo electrónico: amigago@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos neuropsiquiátricos son entidades complejas desde el punto de vista genético, ya que la mayoría no se transmiten de forma mendeliana: estrictamente dominante, recesiva o ligada al cromosoma X, sino que tienen características de transmisión diferentes que incluyen: penetrancia incompleta (aun con la predisposición genética la enfermedad puede no presentarse o hacerlo tardíamente), heterogeneidad (mutación en varios genes puede producir la misma enfermedad), herencia poli-génica (efecto aditivo de varios alelos) u otros mecanismos genéticos como la herencia mitocondrial entre otras causas de complejidad genética. Los investigadores en genética neuropsiquiátrica deben resolver diferentes tipos de preguntas desde saber si en la aparición de un trastorno hay aspectos genéticos implicados hasta la localización de los genes implicados<sup>1,2</sup>.

Hay diferentes formas de determinar si un trastorno neuropsiquiátrico tiene un componente genético. Según el grado de conocimiento del síndrome se plantearán preguntas diferentes que se podrán responder con estudios diferentes, por ejemplo<sup>3</sup>:

- Transmisión genética: estudios de gemelos.
- Influencia ambiental: estudios de adopción.

- Forma de transmisión genética: análisis de pedigríes.
- Posible asociación de un gen candidato: estudios de asociación (ejemplo clásico, casos y controles).
- Localización de los genes implicados: análisis de ligamiento genético.

Por otra parte, para conocer la prevalencia y la incidencia de un determinado trastorno genético se usan estudios observacionales descriptivos poblacionales y para saber el defecto genético específico se usan técnicas de análisis molecular y para especificar las vías y procesos del desarrollo implicados se pueden utilizar modelos animales<sup>4</sup>. Ninguno de estos tipos de estudio hace parte de la presente revisión. El objetivo de esta revisión es describir algunos métodos de análisis genéticos usados en neuropsiquiatría, desde el punto de vista del diseño.

## Ámbito y alcance de la revisión

Esta revisión está dirigida a clínicos no expertos en estadística ni especialistas en genética. En la Tabla 1 hay un glosario de algunos términos relevantes<sup>5</sup>.

Existen varios tipos de estudios de asociación, pero dado que el diseño de casos y controles es uno de los que primero fueron usados para determinar si una variante genética específica conlleva un mayor riesgo de tener un

**Tabla.** Glosario de términos genéticos<sup>5</sup>.

Término	Definición
<b>Cromosoma</b>	Estructura que contiene al ADN el cual lleva información genética esencial para la célula.
<b>ADN</b>	Polímetro desoxiribonucleótico, material genético primario de las células, estructura de pentosas (azúcares) con un grupo fosfato y con proyecciones de bases de purina o piridina en doble hélice unida por puentes de hidrógeno. La unidad de la que está construido es el nucleótido (base, pentosa y grupo fosfato).
<b>Gen</b>	Secuencia de nucleótidos a lo largo del ADN o en el caso de los virus, de ARN, unidad funcional de la herencia genética.
<b>Genotipo</b>	Construcción genética de un individuo, caracterización de los genes.
<b>Locus</b>	Lugar que ocupa cada gen a lo largo de un cromosoma.
<b>Alelos</b>	Formas variantes de un gen, que ocupan el mismo locus en cromosomas homólogos y rigen variantes en la producción de un mismo producto genético.
<b>Polimorfismo Single Nucleotide Polymorphism (SNP)</b>	Variación de un nucleótido único en una secuencia genética que ocurre con una frecuencia apreciable en la población.
<b>Penetrancia</b>	Porcentaje con el que un gen o combinación de genes se manifiesta en quienes lo portan.
<b>Marcador genético</b>	Gen reconocible en quienes lo portan, puede usarse para reconocer un locus específico, una recombinación o un ligamiento.
<b>Recombinación</b>	Producción de una nueva organización del ADN.
<b>Segregación</b>	Proceso de separación de los alelos de un locus durante la meiosis.
<b>Fenocopia</b>	Característica similar a la determinada por los genes pero producida por otra causa.

determinado trastorno y sigue siendo de utilidad en neuropsiquiatría<sup>6,7</sup>, será el que se explicará en esta revisión. Los estudios de adopción y de gemelos se describirán conjuntamente. También se comentan los análisis de pedigrís y los de ligamiento.

## Estudios de casos y controles

Estos estudios evalúan un grupo de sujetos afectados en comparación con un grupo de población general (controles)<sup>2</sup>. Han sido eficaces para el estudio de enfermedades complejas como la de Alzheimer<sup>8</sup>, tiene la ventaja de que son fáciles desde el punto de vista metodológico y pueden complementar a los estudios de ligamiento. Por otra parte, hay controversia en cuanto al uso de este tipo de estudios en neuropsiquiatría ya que muchos no han podido ser replicados<sup>9</sup>.

Un marcador genético concreto puede entenderse como factor de riesgo en los estudios de casos y controles. De esta manera, se infiere si algún alelo específico se asocia o no con un trastorno. Es posible que el alelo en cuestión no sea el causante directo de la enfermedad, puede, incluso, que no tenga ninguna consecuencia funcional relevante, pero sí puede que esté localizado cerca de una mutación funcional<sup>7</sup>.

Ventajas del uso de marcadores genéticos como factores de riesgo<sup>9</sup>:

- Para hablar de causalidad tiene que existir una precedencia temporal del factor de riesgo sobre el efecto, en el caso de la genética se asume, generalmente, que la exposición (presencia de la característica genética de interés) se da durante toda la vida y precede a la aparición del trastorno. Hay que tener presente que esto podría no ser cierto siempre: algunos genes sólo se expresan en circunstancias concretas (durante el desarrollo o ante un evento ambiental o en una determinada localización anatómica).
- La genotipificación es altamente fiable, incluso en el periodo prenatal y postmortem.
- La genotipificación es un marcador biológico relativamente barato.
- Se puede obtener ADN de buena calidad y en suficiente cantidad a partir de diversos tipos de muestras, como la sangre o el epitelio bucal.

El diseño típico consiste en obtener casos con el trastorno en estudio y controles sin el trastorno y muestras de ADN para genotipificar a todos los sujetos con un marcador genético concreto, para luego comparar las frecuencias en ambos grupos<sup>9</sup>. Como en cualquier otro estudio de casos y controles hay que tener en cuenta posibles sesgos, como<sup>10</sup>:

- Sesgos de selección: cuando hay un sesgo de este tipo, la relación entre la exposición al factor de riesgo y la enfermedad es diferente entre los individuos que entraron al estudio (casos o controles) y los que no fueron elegidos para entrar al estudio.
- Sesgos de información: errores sistemáticos en la medición del factor de riesgo o del evento (trastorno) en estudio, por ejemplo: usar criterios diagnósticos incorrectos o mala clasificación de los casos y controles.

En el caso específico de la genética en neuropsiquiatría se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para evitar sesgos: los sujetos no deben estar relacionados entre ellos, la definición de casos debe hacerse con la presencia del trastorno en cualquier momento de la vida y no sólo en el presente; los casos y los controles deben haber tenido un periodo de riesgo similar por cuanto es oportuno conocer las limitaciones de la nosología psiquiátrica, controlar la presencia de comorbilidades o de trastornos o eventos vitales precedentes<sup>9</sup>.

Si se asume que el resultado de estos estudios es dicotómico (presencia o ausencia del marcador como desenlace de interés) y si se tiene en cuenta que lo que obtendremos es una asociación estadística y una tabla de 2 x 2, un valor de p y una medida de la fuerza de la asociación o razón de disparidad (OR), que deberán ser interpretadas con las posibles fuentes de sesgos del diseño del estudio en concreto, la presencia o ausencia de replicaciones en otros estudios y la plausibilidad biológica del hallazgo<sup>10</sup>.

La esquizofrenia tiene una etiología predominantemente genética, con una heredabilidad aproximada del 80% según los estudios de gemelos. Sanders *et al*<sup>11</sup>, usaron el diseño de casos y controles para estudiar 14 genes candidatos ampliamente sustentados, propuestos por su relación con los receptores de dopamina o porque parecía plausible su implicación en la fisiopatología del trastorno, su estudio con una muestra amplia (1 870 casos y 2 002 controles), en el que todos los participantes fueron evaluados de la misma forma, no encontró evidencia de asociación entre esquizofrenia y los genes estudiados. Este resultado negativo tiene valor porque permite focalizar la investigación en SNPs con baja frecuencia, en la detección de deleciones/inserciones y en el análisis a gran escala de interacción entre genes<sup>11</sup>.

## Estudios de gemelos y de adopción

La estimación de la heredabilidad es uno de los objetivos básicos de los estudios de gemelos y por heredabilidad se entiende el conocimiento de la medida en la que diferencias individuales de una población en un determinado momento se deben a diferencias genéticas entre los individuos<sup>12</sup>. Las variaciones en la heredabili-

dad pueden tener causas en las diferencias genéticas o ambientales y puede valorarse con el estudio de cohortes históricas que podrían haber estado expuestas a otras condiciones sociales, pero este tipo de estudios tiene fuentes de sesgos difíciles de sortear como ausencia o mal registro de datos<sup>13</sup>.

Los estudios de gemelos y de adopción son instrumentos eficaces para valorar el rol de la genética y el ambiente en relación con la neuropsiquiatría. Para entenderlos hay que conocer algunos aspectos básicos: los gemelos monocigóticos son idénticos desde el punto de vista genético, los dicigotos son, desde el punto de vista genético, dos hermanos no gemelares. Si una pareja de gemelos tiene el mismo trastorno se denomina concordantes, mientras que si uno solo está afectado, la pareja será discordante<sup>12,14</sup>.

El diseño clásico de estudios de gemelos compara la tasa de concordancia en monocigotos o dicigotos (diagnosticados por análisis del ADN). Cuando dicha concordancia, es decir, la comparación de la frecuencia del evento de interés entre gemelos idénticos y fraternales, es mayor en los monocigotos se considera que los aspectos genéticos son muy importantes, cuando la concordancia es igual tanto en mono como en dicigotos, se infiere un peso importante para los aspectos ambientales, en especial si las tasas de concordancia no son mayores que la frecuencia del trastorno en población general. Otro diseño se basa en usar como control a un "co-gemelo" no afectado de un trastorno en un par de gemelos monocigotos discordantes para una enfermedad o para cualquier factor de riesgo (por ejemplo, ser o no adoptado y criado en un lugar diferente); este tipo de parejas puede usarse para estudios como los de casos y controles emparejados o para los de cohortes. En el caso de los trastornos neuropsiquiátricos hay que asegurarse de que haya transcurrido el tiempo suficiente como para que el trastorno se pueda haber manifestado o que no se pasen por alto formas subsindrómicas que pueden ser fuentes de sesgos<sup>14</sup>.

Idealmente los participantes en estudios de gemelos y de adopción deben buscarse en registros nacionales de gemelos que se deberán cruzar con registros de enfermedades. Así se puede obtener el mayor número posible de gemelos con un mínimo de sesgos. Son estudios costosos y no todos los países disponen de registros de buena calidad o lo suficientemente antiguos. Otra manera de obtener la muestra es por medio de voluntarios, aunque este método no es sistemático y desde hace tiempo se sabe que puede ser sesgado porque se ha observado, por ejemplo, que la mayoría de voluntarios son mujeres y casos de gemelos monocigóticos<sup>15</sup>.

El número de nacimientos de gemelos monocigotos se ha mantenido estable a lo largo del tiempo, en cambio el

de dicigotos varía en función de la raza, edad materna, multiparidad, genotipo materno y en los últimos años por el tratamiento de la infertilidad. En el diseño de la muestra de estudios que incluyan gemelos mono y dicigotos obtenidos de registros nacionales, deberá buscarse la representatividad de la relación entre los nacimientos de estos dos tipos de gemelos en la población general y evitar sesgos por el efecto cohorte (diferencias que deben atribuirse a las características de la muestra y no al problema en estudio)<sup>14</sup>.

En los estudios con gemelos se hacen cálculos según el método de selección de los participantes. La tasa de concordancia por pares describe la proporción de pares de gemelos en los que ambos miembros están afectados y la tasa de concordancia del caso índice es la proporción de individuos afectados entre los co-gemelos de los casos índice. Esta última es la usada con mayor frecuencia porque la mayoría de estudios no valora a todos los gemelos de la población y porque la tasa de concordancia por pares no mide la magnitud del efecto de los genes sobre un fenotipo determinado a pesar de ser más sencilla<sup>16</sup>. Las correlaciones derivadas de las tasas de concordancia sirven para estimar la heredabilidad. La heredabilidad por este método es:  $2(r_{\text{Monocigoto}} - r_{\text{Dicigoto}})$ , donde  $r$  es la correlación del riesgo (*correlation of liability*) obtenida de la tasa de concordancia. En resumen, esta correlación se basa en un modelo de herencia multifactorial que postula que hay una susceptibilidad subyacente a presentar un trastorno que se distribuye de forma normal; el trastorno se manifiesta cuando pasa un umbral crítico, la fórmula de la correlación representa el coeficiente de determinación genética (referido como  $G$  o como  $h^2$ ), cuanto más se acerca a 1, indica con mayor fuerza que hay influencia genética. Dado que este estadístico usa frecuencias relativas, se ve afectado por sesgos en el muestreo. Si, por ejemplo, se tiene una exagerada representación de gemelos monocigóticos, el trastorno parecerá más influenciado por la genética de lo que es en realidad<sup>14</sup>.

La estimación de la heredabilidad es un paso inicial. A partir de los datos de los estudios se pueden obtener modelos logísticos y de otros tipos para estimar la contribución de los factores genéticos a un trastorno específico<sup>17,18</sup>.

Como ejemplo, mediante estudios de gemelos, se ha evaluado el impacto de las variables sociales sobre el alcoholismo. Rose *et al*<sup>19</sup>, estudiaron cinco cohortes de gemelos, evaluados con un cuestionario postnatal y a los 16, 17 y 18 años, eran 1 786 pares de gemelos del mismo sexo, de los que 1 240 eran concordantes para consumo de licor a los 16 años. Encontraron que, aunque la frecuencia de consumo de alcohol es similar en los adolescentes de áreas rurales o urbanas, los aspectos genéticos son más preponderantes en áreas urbanas, mientras los de

tipo ambiental lo son en las zonas rurales. Este mismo grupo<sup>20</sup>, encontró que la magnitud de la influencia genética en la frecuencia de consumo de alcohol era unas cinco veces mayor en ambientes con un alto porcentaje de adultos jóvenes, migración y venta de alcohol. Estos estudios son consistentes con la vieja hipótesis de que la heredabilidad varía según el contexto y de que ambientes diferentes conllevan diferente potencial de expresión de los genes<sup>21</sup>.

Los estudios de adopción permiten separar el efecto de la genética y el del ambiente mejor que los estudios con gemelos o familias, dado que los individuos adoptados no comparten el ambiente del hogar de los padres biológicos. La mayoría de estos estudios tiene en cuenta la historia de salud mental en la familia biológica como un indicador del riesgo genético y examinan su relación con aspectos psicosociales y posibles factores protectores en la familia adoptiva. Estos estudios han mostrado que variables relacionadas con las familias, como: conflictos familiares, mala cohesión o problemas en la comunicación son factores de riesgo para enfermedades como el alcoholismo, la depresión o la esquizofrenia, estos factores de riesgo interactúan en estos casos con aspectos genéticos y exacerban los síntomas neuropsiquiátricos<sup>22,23</sup>.

Los estudios de adopción pueden mostrar riesgo ambiental, no sólo en la familia biológica sino también en la adoptiva. En el caso de la esquizofrenia, un ambiente adverso en la familia adoptiva puede ser fuente de riesgo potencial; se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia en descendientes biológicos de familias con padres afectados con esquizofrenia, comparados con descendientes biológicos de padres sin esquizofrenia, pero sólo si los primeros son expuestos a un ambiente disfuncional en una familia adoptiva<sup>24,25</sup>.

### Análisis de pedigrís (árboles genealógicos)

El estudio de un pedigrí, es decir: la representación gráfica que señala la herencia de una o varias características, tiene algunas particularidades en humanos: no siempre se cuenta con registros detallados de varias generaciones, no es posible hacer apareamientos controlados. Los seres humanos tienen un tiempo intergeneracional prolongado (al rededor de 20 años) y el tamaño de las familias humanas es reducido. Si dos padres generan dos hijos es imposible estudiar una proporción que sea 3:1<sup>5</sup>. Para representar los pedigrís se usan símbolos estandarizados, cada generación se representa en números romanos y dentro de cada generación, los miembros de la familia, en arábigos, los niños se listan en orden de nacimiento de izquierda a derecha. Cuando se observa una característica o trastorno y se decide estudiar la familia de esa persona, esta persona se denomina probando o caso índice y se señala con una

flecha en el árbol genealógico, aunque en los reportes en la literatura no hay un consenso sobre su uso<sup>26</sup>.

El análisis de pedigrís es muy útil para evaluar patrones de herencia mendeliana clásica relacionados o no con los cromosomas X y Y, con total penetrancia. Para analizar un árbol genealógico se deben reconocer patrones relacionados con diversas formas de herencia, es decir<sup>5</sup>:

- Los rasgos autosómicos dominantes aparecen en uno u otro sexo sin saltar ninguna generación (en caso de que tengan penetrancia completa), los individuos no afectados tienen hijos no afectados pero, si un individuo está afectado, tendrá algún padre afectado.
- Los rasgos autosómicos recesivos aparecen en ambos sexos y tienden a saltar generaciones.
- Los rasgos recesivos relacionados con el cromosoma X aparecen mayoritariamente en varones, los varones afectados son hijos de madres no afectadas portadoras del gen para el rasgo, no se transmiten de padres a hijos varones. Estos rasgos tienden a saltar generaciones.
- Los rasgos dominantes ligados al cromosoma X afectan a hombres y mujeres, los hombres afectados deben tener madres afectadas y transmiten el rasgo a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos, las mujeres afectadas (si son heterocigóticas) transmiten el rasgo a la mitad de sus hijos y a la mitad de sus hijas. Este tipo de herencia no salta generaciones.
- Los rasgos articulados con el cromosoma Y, aparecen sólo en varones y pasan de un padre varón a todos sus hijos varones. Si un rasgo pasa de un padre varón (cromosoma Y) a un hijo varón, puede descartarse un patrón de herencia ligado al cromosoma X.

Los pedigrís pueden estudiarse con técnicas como el análisis de ligamiento, con la que se puede estudiar una colección de pedigrís. Esto es productivo en enfermedades de herencia mendeliana. Son conocidos los estudios de pedigrís en comunidades cerradas como la de los Amish (movimiento religioso separado del grupo de los Mennonitas en 1693). Los Amish creen que es necesario excluir a quienes no están de acuerdo con sus creencias y establecieron colonias en Pensilvania, Ohio e Indiana. Este grupo, reluctante a usar tecnologías modernas, ha sido muy estudiado desde el punto de vista genético (en especial la comunidad de Pensilvania, que inicialmente estaba conformada por unas 30 parejas fundadoras)<sup>27</sup>. Comunidades como esta son útiles para estudios genéticos porque son: muy bien definidas desde el punto de vista geográfico y genético, tienen familias numerosas cuya estructura y pedigrí son conocidos o identificables, además, descenden de un número reducido de "fundadores"<sup>28,29</sup>.

En las entidades con herencia compleja, como las neuropsiquiátricas, la utilidad de los estudios de pedigrís



se ve reducida debido a que diferentes familias pueden segregar cada una un gen diferente asociado con un fenotipo (y por tanto, la combinación de dichas familias en el análisis estadístico puede “diluir” la evidencia del ligamiento). Una solución es el análisis de comunidades cerradas, con estrategias no paramétricas u otras que tienen en cuenta la heterogeneidad de los locus para el análisis de ligamiento<sup>30</sup>. Con este enfoque subyace el supuesto de que varios genes pueden causar el mismo fenotipo sobre la población como un todo<sup>31</sup>.

Por ejemplo, en Costa Rica, se han realizado estudios genéticos del trastorno afectivo bipolar y de la esquizofrenia desde hace más de una década<sup>32-34</sup>. La población del Valle Central costarricense viene de un número limitado de fundadores hispánicos y amerindios y ha permanecido relativamente aislada desde el siglo XVI, al menos hasta mediados del siglo XX. La sobrerepresentación de algunos trastornos genéticos en Costa Rica es indicativa de este aislamiento poblacional. Por todo lo anterior y dada la alta incidencia de trastorno afectivo bipolar tipo I en esta población, se realizó un análisis de ligamiento en 65 individuos provenientes de dos pedigríes del Valle Central costarricense y mostró que varios genes podrían estar potencialmente relacionados con el trastorno bipolar I en cada uno de los pedigríes, con la evidencia más marcada para la región 18q22-23 en ambos pedigríes estudiados (LOD Scores 3.7 y 4.06, para dos marcadores en la región)<sup>35</sup>.

## Análisis de ligamiento

Los genes cercanos entre sí (ligados o pertenecientes a un mismo grupo de ligamiento) no se heredan de forma independiente, sino que tienden a heredarse juntos sin recombinarse (no siguen las leyes mendelianas). Por tanto, si el gen que causa un trastorno se encuentra en una región específica de un cromosoma, habrá una correlación entre la presencia de dicho trastorno y la presencia (herencia) de uno o más marcadores genéticos conocidos que se sabe que están en dicha región cromosómica. Los estudios de ligamiento tienen por objetivo buscar asociación entre un locus y una determinada condición y son importantes en el descubrimiento y localización de genes. Si la correlación entre el locus y la condición es lo suficientemente fuerte, se puede mapear el gen que se asocia específicamente con un trastorno en una zona y un cromosoma específicos. Los marcadores genéticos usados en estudios de ligamiento se basan en polimorfismos de las secuencias de ADN (conocidos como SNPs por su sigla en inglés), es decir, variaciones comunes en la secuencia del ADN que generalmente no tienen ningún efecto funcional pero que, conociéndolas, pueden usarse para marcar la zona de un cromosoma en la que se encuentran<sup>5,36</sup>.

Se han desarrollado métodos para explorar la información genética que pueden ser usados desde estudios de pares de hermanos hasta pedigríes extensos, la fortaleza de algunos métodos está en el modelamiento de los efectos genéticos, es decir, están basados en modelos, otros métodos requieren pocos supuestos previos sobre la etiología genética, es decir, no son basados en modelos<sup>37</sup>.

El ligamiento refleja la proximidad de los locus a lo largo de un cromosoma, si dos están cercanos tenderán a heredarse juntos, cuando esto no sucede, se dice que se recombinaron. La probabilidad de recombinación entre dos locus es inversamente proporcional a la distancia entre ellos. La baja frecuencia de recombinación (*odd number of recombinations*) se representa como  $\Theta$ . Para dos locus muy separados o ubicados en cromosomas diferentes,  $\Theta$  es igual a  $1/2$  y su herencia es independiente. En los estudios de ligamiento se busca identificar locus en los que  $\Theta < 1/2$ , las recombinaciones se dan con una frecuencia  $\Theta$  y la frecuencia de no recombinaciones, es su complemento  $(1-\Theta)$ . La manera más sencilla de estimar  $\Theta$  es observar la proporción de gametos recombinantes, pero dado que el número de hijos en familias humanas es pequeño deben buscarse métodos estadísticos para valorar la presencia de ligamiento entre locus. Uno de los métodos más conocidos es el *lod score* (logaritmo de la razón de disparidad u OR). La OR es la probabilidad de ver un genotipo en una familia dada la existencia de ligamiento, comparada con la probabilidad de ver el genotipo dada una segregación independiente. Es decir, un OR grande favorece la hipótesis del ligamiento, mientras que un OR cercano a uno estaría en contra. El logaritmo en base 10 del OR (*lod score*) sirve para combinar información a través de familias si se suman sus *lod scores*, un *lod score* de tres se considera estadísticamente significativo para ligamiento, ya que implica que la hipótesis de ligamiento es mil veces más probable que la hipótesis de segregación independiente; el nivel de significancia para dicho *lod* es aproximadamente 0.0001. Los *lods* mayores de 1.5 se consideran sugestivos de ligamiento y su significancia es menor que 0.004. Por el contrario, un *lod* de  $-2$  se considera como evidencia en contra del ligamiento. La capacidad de los *lod scores* obtenidos con abordajes basados en modelos para distinguir entre herencias recombinantes o no recombinantes los hace ideales para el mapeo genómico cuando los marcadores moleculares, el genotipo y el fenotipo son equivalentes. Los *lod scores* también son útiles en el estudio de una posible herencia mendeliana cuando hay dificultades causadas por una penetrancia reducida, dominancia y fenocopias<sup>37</sup>.

El análisis de ligamiento puede hacerse mediante los pares de hermanos o familiares cercanos. Para obviar las dificultades causadas por la baja penetrancia y las dificultades planteadas en los casos de edad tardía de

inicio, en pares de familiares, el patrón de repartición de los alelos está en el coeficiente de consanguinidad que se define como la probabilidad de que un par de alelos sea heredado de alguno de los padres de forma aleatoria. Para pares de hermanos, en un cuarto de los casos se encontrará que no comparten ningún alelo en un locus concreto; en la mitad de los pares se encontrará que comparten un alelo y en el cuarto restante se encontrará que comparten dos, lo que lleva a una probabilidad de que un alelo sea idéntico (copia del mismo alelo de uno de los padres), de 0.5. Lo importante en el análisis de ligamiento es determinar si los alelos son copias del mismo alelo parental o aparentemente los mismos pero derivados de dos diferentes copias de alelos. El ligamiento es dado por la relación entre la similitud fenotípica (tener o no el mismo trastorno, lo que obvia el problema de la baja penetrancia) y la proporción de alelos que son copias del mismo padre en ambos hijos ( $\pi$ ), en este caso la hipótesis nula (no ligamiento) es  $\pi = 1/2$  y la hipótesis alterna (presencia de ligamiento) es  $\pi > 1/2$ <sup>37</sup>. Hay varias pruebas estadísticas para evaluar esta hipótesis, según la hipótesis nula, la similitud en los fenotipos de los hermanos, no se relacionaría con el grado en que comparten los alelos por cuanto este modelo no está basado en modelos porque no hay ninguna suposición sobre las características genéticas subyacentes, aunque usualmente sí se hacen suposiciones sobre la distribución de los test estadísticos<sup>38-41</sup>.

El análisis de ligamiento ha sido ampliamente usado en neuropsiquiatría<sup>42</sup>. A manera de ejemplo, Hanna *et al*<sup>43</sup>, reportaron evidencia sugerente de ligamiento del trastorno obsesivo compulsivo con 3 SNPs, de la región cromosómica 10p15 (con el *lod score* no paramétrico de 2,43), dicho resultado implica un miembro de la familia de la adenosin desaminasa (ADAR3) que actúa sobre el ARN y que se expresa en la amígdala y el tálamo<sup>44</sup>, como candidato genético para el trastorno obsesivo compulsivo.

## CONCLUSIONES

La complejidad de los trastornos neuropsiquiátricos y los diferentes estadios del conocimiento sobre la participación de diversos factores ambientales y genéticos en su etiología implican la necesidad de diversos abordajes metodológicos para su estudio. Así, los estudios sobre gemelos y de adopción permiten estudiar la heredabilidad y el papel de la interacción entre variables genéticas y ambientales, los estudios de pedigríes y de poblaciones aisladas genéticamente (efecto “fundador”) sirven para estudiar la forma de transición genética, los estudios de asociación (entre los cuales el de casos y controles ha sido paradigmático históricamente) permiten estudiar la asociación (riesgo) entre genes y condiciones de salud y los análisis de ligamiento genético se utilizan para explorar la localización de los genes implicados en un trastorno. La genética ha evolucionado de modo que en la actualidad permite realizar estudios de todo el genoma. Los clínicos deben tener un conocimiento general de las bases epidemiológicas de los estudios genéticos para hacer buenas búsquedas de la literatura y un análisis juicioso de la información sobre el tema.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

La autora ha recibido honorarios como ponente por parte de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia y ha recibido financiación para investigación del Centre d'estudis jurídics i formació especialitzada. Departament de justícia, Generalitat de Catalunya (Bequer a la recerca, els estudis i les anàlisis en els àmbits de l'execució penal, la mediació penal, l'atenció a la víctima).

## REFERENCIAS

1. Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry* 1999; 45:522-532.
2. Moran P, Stokes J, Marr J, Bock G, Desbonnet L, Waddington J, et al. Gene x environment interactions in schizophrenia: evidence from genetic mouse models. *Neural Plast* 2016; 2016:2173748.
3. Martínez L, Palomino HM, De Barbieri Z, Villanueva P. Bases genéticas del trastorno específico del lenguaje. *Revista Chilena de Fonoaudiología*. 2004; 4:37-49.
4. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of genetic epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1993.
5. Pierce BA. *Genética*. 5a ed. Madrid: Panamericana; 2016.
6. Cardon LR, Bell JI. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001; 2:91-99.
7. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405:847-856.
8. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 1997; 278:1349-56.
9. Sullivan PF, Eaves LJ, Kendler KS, Neale MC. Genetic case-control association studies in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1015-1024.



10. Ruiz AJ, Gómez-Restrepo C. Epidemiología clínica. 2a ed. Bogotá: Panamericana; 2015.
11. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, et al. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry* 2008; 165:497-506.
12. Kendler KS. Twin studies of psychiatric, an update. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 4:1005-1014.
13. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:635-641.
14. Hawkes CH. Twin studies in medicine-what do they tell us? *Q J Med* 1997; 90:311-321.
15. Lykken DT, McGue M, Tellegen A. Recruitment bias in twin research: the rule of two-thirds reconsidered. *Behav Genet* 1987; 17:343-362.
16. Wyszynski DF. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3:26-34.
17. McGuffin P, Katz R. Who believes in estimating heritability as an end to itself? *Behav Brain Sci* 1990; 13:141-142.
18. Franco JG, Gaviria AM, Torres Y, Cotes JM. Regresión logística en la literatura psiquiátrica: evaluación de los artículos publicados entre 2002 y 2005 en una prominente revista. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2007; 10(3):370-379.
19. Rose RJ, Dick DM, Viken RJ. Exploring gene-environment interaction in patterns of adolescent drinking: regional residency moderates longitudinal influences on alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25:637-643.
20. Dick DM, Rose RJ, Viken RJ. Exploring gene-environment interaction: socioregional moderation of alcohol use. *J Abnorm Psychol* 2001; 110:625-632.
21. Bronfenbrenner U, Ceci SJ. Nature-nurture reconceptualized in developmental perspective: a bioecological model. *Psychol Rev* 1995; 101:568-586.
22. Tsuang MT, Bar JL, Stone WS, Faraone SV. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry* 2004; 3:73-83.
23. Franco JG, Valero J, Labad-Alquézar A. Anomalías físicas menores y características clínicas en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. *Rev Neurol* 2012; 54(8):468-474.
24. Tienari P. Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84:460-465.
25. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, Lahti I, Laksy K, Moring J, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* 2004; 184:216-222.
26. Steinhaus KA, Bennett RL, Resta RG, Uhrich SB, Doyle DL, Markel DS, et al. Inconsistencies in pedigree symbols in human genetics publications: A need for standardization. *Am J Med Genet* 1995; 56:291-295.
27. Patton MA. Genetic studies in the Amish community. *Annals of Human Biology* 2005; 163-167.
28. Agarwala R, Biesecker LG, Schaffer AA. Anabaptist genealogy database. *Am J Med Genet* 2003; 121:32-37.
29. Peltonen L. Positional cloning of disease genes: Advantages of genetic isolates. *Hum Hered* 2000; 50:66-75.
30. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet* 2002; 61:233-247.
31. Escamilla MA. Population isolates: Their special value for locating genes for bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2001; 3:299-317.
32. Escamilla MA, Spesny M, Reus IV. Use of linkage disequilibrium approaches to map genes for bipolar disorder in the Costa Rican population. *Am J Med Genet* 1996; 67:244-253.
33. Freimer NB, Reus IV, Escamilla M. Genetic mapping using haplotype association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BP I) at 18q22-18q23. *Nat Genet* 1996; 12:436-41.
34. Raventos H, Escamilla M, Montero P. Phenotypic definition of schizophrenia in the Costa Rican population: diagnostic and assessment issues. *Mol Psychiatry* 1999; 4:541.
35. McInnes LA, Escamilla MA, Service SK. A complete genome screen for bipolar disorder in two Costa Rican pedigrees. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13060-13065.
36. Croze M, Wollstein A, Božičević V, Živković D, Stephan W, Hutter S. A genome-wide scan for genes under balancing selection in *Drosophila melanogaster*. *BMC Evol Biol* 2017; 17(1):15.
37. Borecki IB, Suarez BK. Linkage and association: Basic concepts. *Adv Genet* 2001; 42:45-66.
38. Suarez BK, Rice J, Reich T. The generalized sib pair IBD distributions: its use in the detection of linkage. *Ann Hum Genet (London)* 1978; 42:87-94.
39. Suarez BK, Van Eerdewegh P. A comparison of three affected-sib-pair scoring methods to detect HLA-linked disease susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1984; 18:135-146.
40. Risch N. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 1990; 46:222-228.
41. Kruglyak L, Daly MJ, Reeve-Daly MP, Lander ES. Parametric and nonparametric linkage analysis: A unified multipoint approach. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1347-1363.
42. Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome "hot regions," genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008; 13(8):742-771.
43. Hanna GL, Veenstra-Vanderweele J, Cox NJ, Van Etten M, Fischer DJ, Himle JA, et al. Evidence for a susceptibility locus on chromosome 10p15 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:856-862.
44. Chen CX, Dan-Sung CC, Wang Q, Lai F, Carter KC, Nishikura K. A third member of the RNA-specific adenosine deaminase gene family, ADAR3, contains both single- and double-stranded RNA binding domains. *RNA* 2000; 6:755-767.