

Aplicación de herramientas bioinformáticas genómicas en la psiquiatría clínica y su asesoramiento

Angela Muñoz^a, Trinidad Kahler^a, M. Leonor Bustamante^{a,b}, Camila Vargas^c,
Fernanda Vargas^d, Marcelo Arancibia^{a,b,e}

^aLaboratorio de Genética de Enfermedades Neuropsiquiátricas, Núcleo Interdisciplinario de Biología y Genética, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Independencia, Chile; ^bCentro de Estudios Traslacionales en Estrés y Salud Mental (C-ESTRES), Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile; ^cDepartamento de Psiquiatría Sede Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ^dLaboratorio de Toxinas Marinas, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Independencia, Chile; ^eDepartamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

RESUMEN

La medicina genómica ha introducido herramientas transformadoras para la práctica psiquiátrica, facilitando el diagnóstico de casos complejos mediante la identificación de variantes genéticas. El gen *SETD1A* codifica un componente esencial del complejo histona metiltransferasa. Mutaciones en este gen se han vinculado con trastornos del neurodesarrollo y esquizofrenia, particularmente en cuadros de inicio precoz y compromiso cognitivo. El objetivo de este artículo es describir la aplicación de herramientas genómicas y los criterios internacionales de interpretación de patogenicidad en la práctica clínica psiquiátrica, utilizando el caso de *SETD1A* como modelo. A partir de un caso clínico ilustrativo de un paciente de 13 años con síntomas psicóticos, se realizó un análisis comparativo de dos variantes de nucleótido único en *SETD1A* (c.2209C>A y c.2209C>T). Se utilizaron bases de datos genómicas (Ensembl, ClinVar, gnomAD) y herramientas de predicción *in silico* (PolyPhen-2, MutationTaster, Align-GVGD), siguiendo las directrices del *American College of Medical Genetics and Genomics*. La variante c.2209C>T (*nonsense*) fue clasificada como patogénica debido a su efecto truncante y reportes previos. Por el contrario, la variante c.2209C>A (*missense*), inicialmente de significado incierto, fue reclasificada como probablemente benigna tras un estudio de segregación familiar que demostró que fue heredada de un progenitor no afectado. La integración de herramientas genómicas permite un abordaje preciso de los fenotipos neuropsiquiátricos. Sin embargo, el análisis bioinformático debe complementarse con la correlación clínica y estudios de cosegregación. Finalmente, se destaca el asesoramiento genético como un proceso esencial para integrar los hallazgos técnicos con las necesidades psicológicas y educativas del paciente y su familia.

KEYWORDS Genetics, Genomics, Mental Disorders, Psychiatry

INTRODUCCIÓN

En psiquiatría, la anamnesis y la historia familiar siguen siendo el pilar fundamental en la sospecha de algún trastorno psiquiátrico, ya que diversos estudios han demostrado el considerable rol de la herencia genética [1], especialmente para los trastornos del neurodesarrollo y los trastornos mentales severos como el trastorno afectivo bipolar y la esquizofrenia [2]. En relación con ello, se ha demostrado una correlación

genética entre los trastornos psiquiátricos, hecho que sugiere la existencia de mecanismos biológicos compartidos [3].

La medicina genómica en psiquiatría ha permitido grandes avances y la incorporación de nuevas herramientas para la práctica clínica, contemplando la prescripción de drogas basada en la farmacogenética [4], junto con el diagnóstico de casos más complejos y específicos. En este sentido, el uso de bases de datos genómicas es fundamental, ya que reúnen información genómica, molecular, fenotípica, clínica y poblacional de múltiples variantes genéticas que han sido evaluadas desde el punto de vista de la patogenicidad [5]. La patogenicidad permite conocer cuán probable es que una variante sea la causante de una enfermedad, mediante criterios como la frecuencia de la variante en la población, la evaluación de la función del gen o proteína afectada, el tipo de alteración que puede ocasionar y si esta ha sido heredada o se ha originado

* **Autor de correspondencia** marcelo.arancibia@uv.cl

Citación Muñoz A, Kahler T, Bustamante ML, Vargas C, Vargas F, Arancibia M. Aplicación de herramientas bioinformáticas genómicas en la psiquiatría clínica y su asesoramiento. *Medwave* 2026;26(7):e3225 DOI 10.5867/medwave.2026.07.3225

Fecha de envío Apr 2, 2026, **Fecha de aceptación** Jul 9, 2026,

Fecha de publicación Aug 21, 2026

Correspondencia a Angamos 655, Viña del Mar, Chile

IDEAS CLAVE

- Las herramientas de la medicina genómica pueden aplicarse en la práctica psiquiátrica para el diagnóstico certero en casos psiquiátricos atípicos.
- Presentamos el caso ficticio de un niño de 13 años con un trastorno psicótico asociado a alteraciones cognitivas, portador de la variante c.2209C>A en el gen *SETD1A*.
- Describimos el análisis de patogenicidad en bases de datos genómicas y herramientas de predicción *in silico*, destacando el rol del análisis de cosegregación.

de novo. Esta información logra diferenciar un espectro de posibilidades que va desde la benignidad hasta la patogenicidad [6]. En el contexto clínico, esta información está presente en los informes genéticos solicitados por la sospecha de una patología hereditaria, por lo que su conocimiento general es útil para brindar información y asesoramiento al paciente y su familia.

En un artículo publicado anteriormente, abordamos conceptos generales en genética, bases de datos genéticas y genómicas, así como su aplicación en psiquiatría; además, se presentó un caso clínico ficticio ilustrativo [7]. En este artículo, a partir de este caso clínico (Cuadro 1) presentamos la evaluación de la patogenicidad de las variantes halladas y la relevancia del asesoramiento genético.

Análisis e interpretación de información genética en contexto de práctica clínica

A continuación, presentamos el caso ficticio de un paciente de 13 años, que consulta por síntomas mentales atípicos para la edad. Cuenta con el antecedente familiar de trastorno afectivo bipolar. Para su manejo, se decidió la realización de estudios genéticos [7].

Caja 1

CAJA 1.

Caso clínico ilustrativo que se desarrollará a lo largo del artículo

Consulta un paciente de sexo masculino de 13 años, con antecedente de coeficiente intelectual normal bajo según una psicometría precedente y trastorno por déficit de atención. Presenta el antecedente familiar de padre con trastorno afectivo bipolar diagnosticado a los 25 años. La madre menciona que hace tres meses notó un cambio significativo: su hijo ha perdido el interés por ir al colegio, juntarse con sus amigos y hacer cosas que antes le gustaban. Comenta que disfrutaba jugar fútbol, pero ya no demuestra emoción por asistir a sus partidos. Indica que lo nota aislado y más serio, por lo que teme que pueda estar pasando por una depresión. Le preocupa que ya no es solo ella quien lo nota, sino que la profesora de su hijo le comenta que en el colegio ha comenzado a sufrir

acoso (bullying). Pese a ello, él no parece afectarse por estas actitudes. Adicionalmente, durante el último mes la madre ha notado “conductas raras”, tales como hablar solo o preocuparse excesivamente por su gata de tres años, sin querer separarse de ella hasta el punto de pedir llevarla al colegio todos los días por miedo a que algo le ocurra estando sola. El paciente indica que está seguro de que su gata está al borde de la muerte porque duerme más de lo común, entonces no quiere perder ni un minuto con ella. Cuenta además que el veterinario lo odia, porque no quiere contarles “la verdad” sobre su gata, insistiendo en que está sana. Llama la atención la pobreza de ideas en su discurso. El médico descarta un episodio depresivo, pues no demuestra tristeza, irritabilidad, alteraciones conductuales, del sueño, del apetito ni otros aspectos sugerentes. Tampoco se observan intereses restringidos ni problemas previos en la socialización. Se sospecha de un episodio psicótico, probablemente del espectro de la esquizofrenia, debido a la sintomatología negativa asociada (aplanamiento afectivo, retraimiento social, anhedonia, alergia). Dadas las características de la presentación, más temprana que la edad más frecuente de inicio, y caracterizada por fallas ejecutivas concomitantes, además de la historia de un familiar de primer grado afectado por una patología similar, el tratante sospecha una etiología monogénica.

Fuente: elaborado por los autores del manuscrito. Tomado del artículo de Vargas *et al.* [7].

Online Mendelian Inheritance in Man

Una primera aproximación fue la búsqueda en *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, <https://www.omim.org/>), cuyo uso discutimos en el artículo previo [7]. Esta base de datos permite la búsqueda de rasgos y trastornos mendelianos con una descripción clínica de aquellos fenotipos con una base molecular conocida. En este caso, a partir de la presentación clínica, se identifica el capítulo #181500 correspondiente a “esquizofrenia, con o sin un trastorno del ánimo”. Allí se pueden encontrar las mutaciones más frecuentemente involucradas en casos de esquizofrenia que comparten características de presentación con el caso de interés, tales

como déficit intelectual y una edad de presentación precoz de la sintomatología.

Estudios genéticos

Dado que no existían antecedentes para sospechar una alteración en una región cromosómica en específico, se solicitó un array de hibridación genómica comparativa (array CGH), que busca rearrreglos cromosómicos con una alta resolución a lo largo de todo el genoma. Sin embargo, este estudio resulta negativo, descartando la presencia de microdeleciones o microduplicaciones cromosómicas. Por lo tanto, se decidió efectuar un estudio de secuenciación de exoma completo, que busca identificar cambios que involucren a uno o más nucleótidos, los cuales no son evidenciados por hibridación genómica comparativa. En el estudio de secuenciación de exoma se identificó la variante de nucleótido único (SNV) C>A en el gen *SETD1A* (*SET domain-containing protein 1*).

Ante la identificación de la variante del gen *SETD1A*, se buscó información respecto a su función, las alteraciones asociadas a su mutación y enfermedades vinculadas.

Descripción del gen *SETD1A*

El gen *SETD1A* se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 16 (16p11.2) [8]. El gen codifica para una proteína que es un componente del complejo histona metiltransferasa (MHT), enzima que cataliza la metilación de la lisina 4 de la histona H3 (H3K4) y, de esta forma, puede permitir la transcripción génica [9].

Algunos estudios sugieren que mutaciones del gen *SETD1A* pueden tener implicancias en la sinapsis y el desarrollo neuronal. Se han encontrado mutaciones *de novo* y variantes heredadas de este gen en individuos con epilepsia de inicio temprano [10]. Asimismo, se ha estudiado el rol de mutaciones *de novo* en personas con trastorno del neurodesarrollo, alteraciones del habla y facie dismórfica, así como con síntomas psicóticos, tales como alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento. Algunos autores han propuesto que las mutaciones de *SETD1A* otorgarían una vulnerabilidad biológica para presentar, en definitiva, un espectro amplio de alteraciones en el neurodesarrollo [11,12].

Particularmente, en el caso de la esquizofrenia, un estudio que utilizó secuenciación de exoma completo e incluyó a más de 4000 participantes con esquizofrenia, halló que variantes genéticas raras de pérdida de función en *SETD1A* causan esquizofrenia [13]. Dada la función de *SETD1A*, se ha sugerido que la disregulación de la vía de metilación de H3K4 estaría involucrada en el origen de la esquizofrenia [13], asociándose a alteraciones estructurales, tales como una morfología somatodendrítica aberrante, funcionales, que involucran la neurotransmisión glutamatérgica y mecánicas, mediante un aumento en la señalización de AMP cíclico [11].

Ante el conocimiento del gen y la variante, es necesario saber el significado de los resultados del informe genético del caso.

Para ello, profundizaremos sobre los criterios para establecer patogenicidad y los métodos utilizados.

Criterios para establecer patogenicidad

La interpretación de las variantes genéticas supone un gran desafío, por lo que resulta crucial establecer criterios comunes que permitan alcanzar un diagnóstico certero, con correlaciones genotipo-fenotipo apropiadas.

El *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) [6] elaboró criterios de patogenicidad y benignidad a partir de las características de una variante. El resultado permite clasificar una variante como benigna, probablemente benigna, patogénica, probablemente patogénica, y de significado incierto (VUS, *variant of uncertain significance*). Estas últimas representan un desafío importante en los estudios de secuenciación, dado que no se puede establecer o descartar con certeza su rol patogénico. Para estos casos y ante variantes probablemente patogénicas, se han propuesto criterios para la interpretación clínica (Figura 1), entre ellos: tipo de variante, segregación en la genealogía, frecuencia alélica, predicción *in silico* de su efecto y grado de conservación (Tabla 1).

Análisis de las variantes

Para el análisis se compararon dos variantes de nucleótido único para evaluar sus diferencias a partir de diversas bases de datos genómicas, en su mayoría descritas en el primer artículo [7]. Las variantes se localizaron en la posición 2209 de la región codificante, donde solo se ha producido una sustitución de nucleótidos. En la mutación C>A existe un cambio de una citosina por una adenina y en la mutación C>T, el cambio es de una citosina por una timina (Tabla 2).

Ensembl

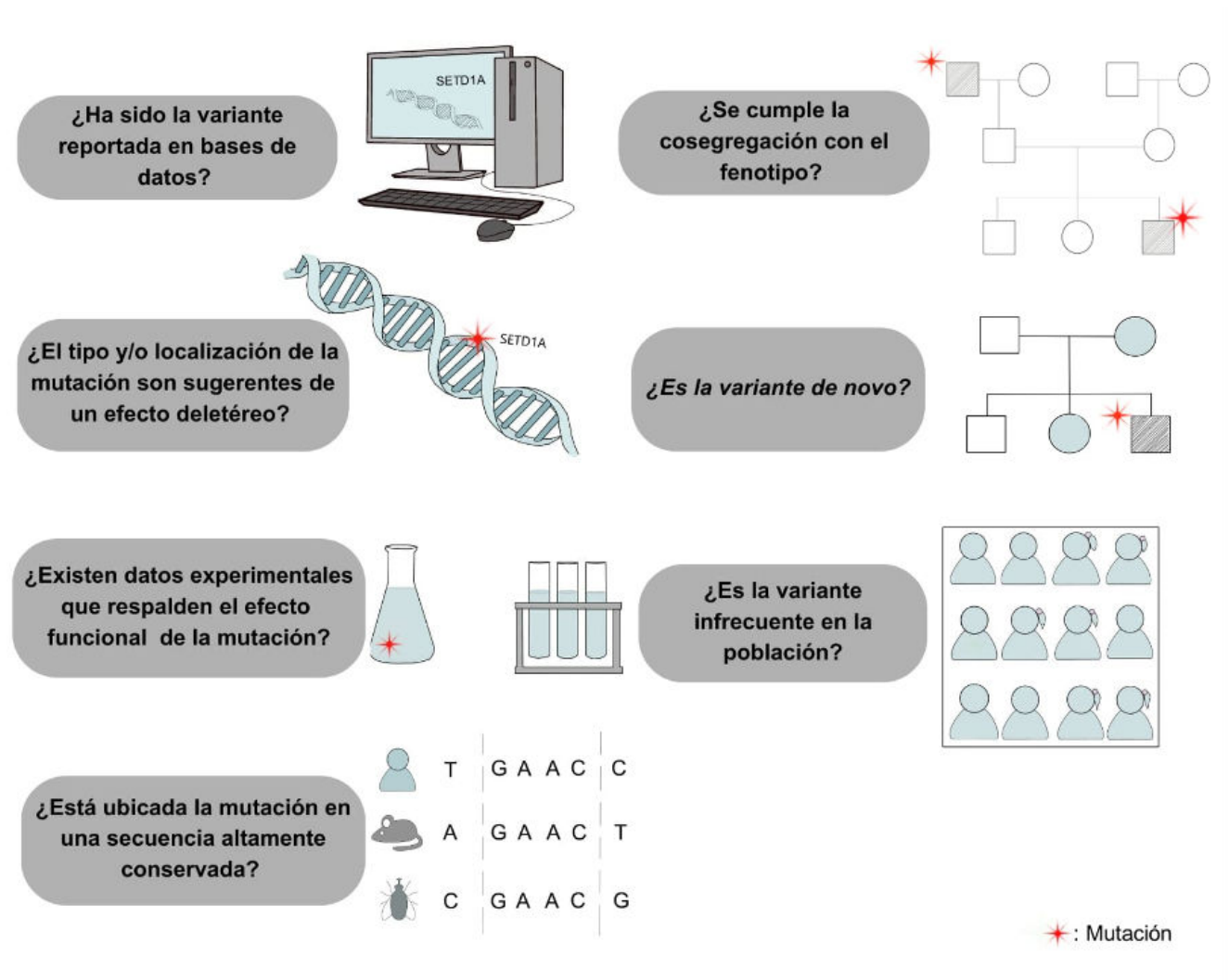
En la plataforma Ensembl (<https://www.ensembl.org/index.html>), un primer paso fue cambiar la categoría predeterminada *All species* por *Human*. Luego, se buscó “*SETD1A*” y se ingresó al primer resultado. Se presenta una breve descripción del gen, otras denominaciones, su ubicación cromosómica, tamaño, cantidad de transcritos, entre otros datos. Los nombres alternativos encontrados para este gen son: KIAA0339, KMT2F, SET1A, Set1.

Tras seleccionar el transcrito en el que está descrita la variante (*SETD1A-201*), se puede visualizar la secuencia nucleotídica en el menú superior izquierdo; se selecciona en el subtítulo *Sequence*, *cDNA*, y esto permite visualizar la secuencia nucleotídica de ADN del transcrito a partir de su ARN (Figura 2).

La variante genética hallada en el paciente del caso (C>A) resultó en el cambio del aminoácido glutamina por el aminoácido lisina. Esta variante no había sido previamente reportada. Por su parte, la variante reportada en Ensembl y ClinVar para la misma posición de la secuencia nucleotídica (C>T) genera un codón de término prematuro (*stop gained*).

Al indagar sobre la variante ya reportada en la literatura (C>T), su significancia clínica es patogénica. Sin embargo, no hay evidencia para C>A, lo que sugiere que el paciente podría

Figura 1. Criterios de patogenicidad del American College of Medical Genetics and Genomics. Cada conjunto de criterios contiene subconjuntos de criterios más específicos [6].



Fuente: elaborada por los autores del artículo.

tener una variante novel. Esta mutación es de tipo *missense*, pues implica un cambio en el aminoácido (de glutamina a lisina). Además, cambian las propiedades de la proteína, ya que la glutamina corresponde a un aminoácido polar sin carga, mientras que la lisina es un aminoácido polar con carga positiva. En el caso de la mutación C>T, se genera un codón de término prematuro (mutación *nonsense*), sugerente de patogenicidad.

National Center for Biotechnology Information

La plataforma del National Center for Biotechnology Information (NCBI) permite obtener información que relaciona la enfermedad del paciente (esquizofrenia) con el gen de interés (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). Al buscar "*Schizophrenia AND SETD1A*", se mostraron los resultados de la búsqueda agrupados bajo distintos títulos. Luego se busca la opción *Clinical*, lo que permite acceder a los resultados de OMIM y de ClinVar.

Online Mendelian Inheritance in Man

También se puede realizar la búsqueda a través de *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM, <https://www.omim.org/>), ingresando "*SCHIZOPHRENIA*" o "*SETD1A*". Se muestra información genómica acerca de la patología o del gen, que determina si existe correlación entre la mutación y la enfermedad. En caso de no encontrar una coincidencia, se utilizan los nombres alternativos del gen. Si aun así no existen resultados, se asume que no hay una asociación entre la enfermedad y el gen, por tanto, se trata de una mutación novel que no ha sido previamente asociada con la enfermedad.

ClinVar

Al realizar la búsqueda en Clinvar con los términos "*Schizophrenia AND SETD1A*", la variante C>T fue categorizada como una mutación patogénica. No obstante, para la mutación C>A no

Tabla 1. Descripción de los criterios de patogenicidad.

Criterio	Descripción	Ejemplo
Análisis de las variantes en bases de datos	Revisión de repositorios genómicos (como OMIM o ClinVar) para identificar si una variante ya ha sido reportada previamente, su asociación con enfermedades conocidas y si su patogenicidad está establecida en la comunidad científica.	Para la variante C>T del gen SETD1A, la búsqueda en ClinVar permitió categorizarla de inmediato como una mutación patogénica ya conocida.
Estudios de segregación genética	Análisis de la genealogía familiar para verificar si la variante es heredada junto con la enfermedad, es decir, si todos los familiares afectados portan la mutación y los sanos no.	En el caso de la variante C>A, este criterio descartó su patogenicidad al corroborar que la madre portaba la variante, pero el padre no.
Frecuencia alélica	Evaluación de la frecuencia de la variante en la población. Si es mayor al 5%, se considera benigna; si es extremadamente rara o está ausente, sugiere patogenicidad.	Ambas variantes (C>A y C>T) no presentaron datos acerca de su frecuencia en las bases de datos (gnomAD), lo que apoya su patogenicidad.
Herramientas <i>in silico</i>	Predicción informática del impacto de la variante a diversos niveles, desde la transcripción hasta la formación de una proteína.	Al analizar la variante C>A con PolyPhen-2, el resultado fue <i>Possibly Damaging</i> (posiblemente dañina).
Grado de conservación	Análisis que compara la secuencia genética entre diferentes especies. Una región constante en diversas especies sugiere una función biológica relevante, por lo que una mutación suele ser patogénica.	Para la variante C>T, se observó que la región es idéntica en el chimpancé y parcialmente conservada en el gato y en el pez globo, lo que refuerza la sospecha de que la mutación es dañina.

OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*.
Fuente: elaborada por los autores del artículo a partir de Richards *et al* [6].

Tabla 2. Variantes C>A y C>T.

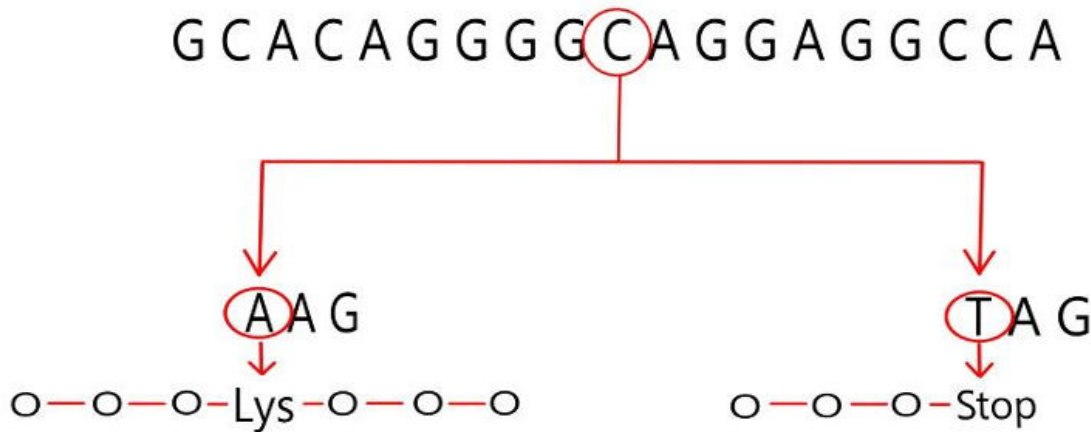
Variante C>A	Variante C>T
SETD1A (NM_014712.3) ¹ : c.2209C>A ² (p.Gln737Lys) ³	SETD1A (NM_014712.3) ¹ : c.2209C>T ⁴ (p.Gln737Ter) ⁵

SETD1A: gen de la metiltransferasa.
¹ NM_014712.3: transcrito 014712.3.
² c.2209C>A: en la posición 2209 de la secuencia de ADN existe una sustitución de citosina por adenina.
³ p.Gln737Lys: en la posición 737 de la secuencia aminoacídica hay una sustitución de una glutamina por una lisina.
⁴ c.2209C>T: en la posición 2209 de la secuencia de ADN existe una sustitución de citosina por timina.
⁵ p.Gln737Ter: en la posición 737 de la secuencia aminoacídica hay una sustitución de una glutamina por un codón de término.
Fuente: elaborada por los autores del artículo.

existieron coincidencias. En consecuencia, se confirmó que esta última variante es novel (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).
Frecuencia alélica: gnomAD
También se puede utilizar gnomAD, una base de datos de variación genética en población general, cuyo fin es armonizar y dar acceso a los datos de diversos proyectos de secuenciación a gran escala. Para buscar la frecuencia alélica en la población, se debe acceder a <https://gnomad.broadinstitute.org/>. Al ingresar el nombre del gen, se observaron las diversas variaciones presentes. También es posible introducir el transcrito de interés (*transcript view*; ENST00000262519.14). Luego, en *Search variant table*, se buscaron las variantes de interés. De no encontrarse al igual que en OMIM y ClinVar, se asumió que la mutación es novel. Ello sugiere un rol patogénico, ya que estaría ausente en población general sana.
Además, gnomAD permite observar la distribución de variantes del gen registradas en ClinVar, con filtros de los tipos de mutaciones. Se filtró según las tipo *missense* y que no estén clasificadas como variantes de significado incierto. Así, se obtuvo la información de 92 mutaciones *missense*

que habían sido reportadas con significancia clínica. De ellas, 82 fueron benignas/probablemente benignas y 10 fueron patogénicas/probablemente patogénicas.
Uso de herramientas in silico: predicción del efecto en la proteína y grado de conservación

- PolyPhen 2:** posterior a la revisión en bases de datos, es útil el uso de la herramienta PolyPhen 2, que predice el posible impacto de una sustitución de aminoácidos en la estructura y función de una proteína (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>). Para el análisis, la plataforma solicita el identificador de la proteína o del SNP (SETD1A), la posición en la cual ocurre el cambio aminoacídico (que en el caso de la variante C>A es 737) y el cambio aminoacídico ocurrido; en el caso de esta variante, de AA1 Q (glutamina) cambió a AA2 K (lisina). La predicción realizada resultó ser *POSSIBLY DAMAGING* ("posiblemente deletérea"). No fue posible realizar esta predicción para la variante C>T, dado que no se permitió

Figura 2. Efecto de la variante genética sobre la secuencia aminoacídica.

Fuente: elaborada por los autores del artículo.

evaluar un cambio aminoacídico producto de un codón de término.

- **MutationTaster:** otra herramienta que puede ser de utilidad es MutationTaster (<https://www.mutationtaster.org/>). Se seleccionó *Specific transcript* y luego se completaron los cuadros con el nombre del gen y el transcrito a trabajar, además de la secuencia, que requiere introducir un par de bases alrededor de la variante. En el caso de la variante C>A, se ingresó "AGGGG[C/A]AGGA" y su resultado indicó que la variante es benigna. Sin embargo, para la variante C>T, su resultado fue deletéreo (equivalente a patogénica). Esta herramienta, además de entregar una posible clasificación de patogenicidad basada en parámetros computacionales, permite conocer, entre otras características, el grado de conservación proteica en distintas bases de datos genómicas. Para la variante C>A, el grado de conservación proteica indicó que es idéntica con el chimpancé y el gato. En el caso de la variante C>T, el grado de conservación proteica mostró que para esta variación es idéntica en el chimpancé, mientras que se encontró parcialmente conservada en el gato y en el pez globo. Además, ClinVar clasificó a esta variante como patogénica.
- **Align GVGD:** finalmente, se empleó la herramienta Align-GVGD (<http://agvgd.hci.utah.edu/about.php>). La plataforma combina las características biofísicas de los alineamientos de secuencias múltiples de aminoácidos para predecir la gravedad de las sustituciones, en un espectro de probabilidades de interferencia de la función proteica. La predicción indica la probabilidad de que la sustitución aminoacídica interfiera en la función

de la proteína, siendo la Clase C65 la más probable y la Clase C0 la menos probable. Para el caso de la variante C>A, la clase fue C45. A pesar de ello, para la variante C>T no se pudo utilizar esta herramienta, ya que no valora los cambios aminoacídicos producto de un codón de término.

Estudio de cosegregación

En el caso de la variante C>A, toda la información disponible resultó insuficiente para establecer una conclusión clara. Por este motivo, se recurrió a obtener más información a partir de la familia mediante el análisis de cosegregación de la variante con el fenotipo de interés. En otras palabras, si otros afectados en la misma familia eran portadores de la misma variante mientras que los no afectados no la presentaban. En nuestro caso, definimos que el padre del caso índice estaba afectado por una enfermedad relacionada con la de su hijo (trastorno afectivo bipolar) y que la familia estaba conformada por una madre y un hermano mayor no afectados. Así, si se hubiese verificado que el padre portaba la misma mutación que el hijo afectado (en estado heterocigoto), mientras que ni la madre ni el hermano eran portadores, se confirmaría la cosegregación familiar de la mutación. Al analizar esta familia, el padre no presentó la variante C>A pero la madre era portadora, por lo que se constató la falta de segregación.

Resultados del análisis

A continuación, se presenta una tabla resumida con la información obtenida en las diversas bases de datos que permitieron otorgar una clasificación a la variante (Tabla 3).

La clasificación se realizó basándose en el puntaje otorgado por los distintos criterios. Se encontraron criterios de apoyo (1

Tabla 3. Caracterización de la variante según tipo de mutación.

Gen	Variante	Tipo de mutación	Reporte en la literatura	Frecuencia alélica ¹	Grado de conservación ²	Parámetros <i>in silico</i> ³	Cosegregación
SETD1A	c.2209C>A p.Q737K (p.Gln737Lys)	Missense	Variante asociada al fenotipo no reportada en ClinVar	0	<i>P. troglodytes</i> y <i>F. catus</i> : idéntico; <i>T. rubripes</i> : no conservado	Interpretación conflictiva: benigna 1/3 bases de datos; patológica en 2/3 bases de datos	Ausente
	c.2209C>T p.Q737 (p.Gln737Ter)	Nonsense	Variante asociada al fenotipo reportada en ClinVar	0	<i>P. troglodytes</i> : idéntico; <i>F. catus</i> y <i>T. rubripes</i> : parcialmente conservado	Patológica	No aplica

SETD1A: gen de la metiltransferasa.

¹ Analizada en las tres versiones de gnomAD.

² Alineamiento con homólogos de secuencias de aminoácidos de otras diez especies: *P. troglodytes* (chimpancé), *F. catus* (gato), *T. rubripes* (pez globo).

³ PolyPhen2, MutationTaster y Align GVGD: herramientas ordenadas jerárquicamente según el porcentaje de precisión, sensibilidad y especificidad (de mayor a menor).

Reporte en la literatura, grado de conservación, parámetros *in silico* y cosegregación.

Fuente: elaborada por los autores del artículo.

Tabla 4. Evaluación de los criterios de patogenicidad para cada variante.

Variante C>T		Variante C>A	
El criterio del tipo de mutación se considera muy fuertemente patológico si se trata de una variante <i>nonsense</i> o <i>frameshift</i> .	+8	Un criterio de apoyo benigno otorga puntaje si se trata de una variante <i>missense</i> en un gen para el cual se sabe que principalmente las variantes truncantes causan enfermedades. Es decir, la proporción de variantes <i>missense</i> benignas respecto al total es superior a 0,331. Este hecho se comprobó al notar que la proporción entre las mutaciones <i>missense</i> benignas (82) y el total de ellas que no eran variantes de significado incierto (92) es 0,89.	-1
Si está reportada como patológica en bases de datos biomédicas y genómicas refutables recientemente (como ClinVar), pero no se han hecho estudios funcionales o evaluaciones independientes de la variante, se considera un criterio patológico fuerte.	+4	El criterio de frecuencia alélica apoya la patogenicidad si no se presenta en controles sanos en bases de datos genómicas.	+1
Si múltiples líneas de evidencia computacional respaldan un efecto nocivo en el gen o el producto del gen (conservación evolutiva, impacto de la mutación, entre otras), es un criterio patológico de apoyo.	+1	La falta de segregación en los miembros afectados de una familia es un criterio benigno fuerte.	-4
Clasificada como patológica (total: 13 puntos)		Clasificada como probablemente patológica (total: -4 puntos)	

Información de acuerdo con el puntaje asignado [6].

Fuente: elaborada por los autores del artículo.

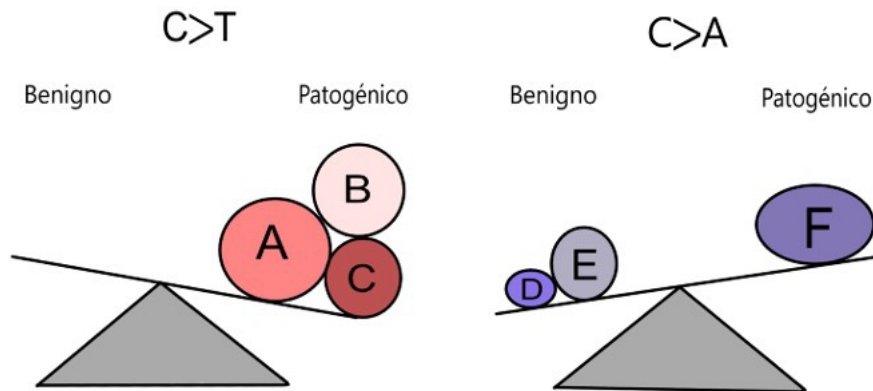
punto), moderados (2 puntos), fuertes (4 puntos) y muy fuertes (8 puntos). El cálculo se realiza mediante la suma de los puntos de las reglas patológicas menos la suma de los puntos de las reglas benignas, obteniendo una puntuación total que asigna la clasificación de patogenicidad jerarquizada de mayor a menor puntaje en: “patológica” (10 puntos o más), “probablemente patológica” (6 a 9 puntos), “variante de significado incierto” (0 a 5 puntos), “probablemente benigna” (-6 a -1 puntos) y “benigna” (igual o inferior a -7 puntos) [14].

Tras aplicar la metodología con la mutación en *SETD1A*, se obtuvo como resultado que la variante C>T efectivamente es patológica, mientras que la variante C>A, tras ampliar el estudio

familiar, fue catalogada como probablemente benigna (Tabla 4) y (Figura 3).

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El diagnóstico genético tiene diversas implicancias en la vida de las personas y sus familias. Favorece una mejor planificación de los cuidados, ayuda en la toma de decisiones reproductivas, propicia la elaboración de medidas para el retraso de síntomas en portadores de mutaciones, permite realizar un diagnóstico precoz y reduce la ansiedad ante la incertidumbre [15,16]. No obstante, la identificación cada vez más frecuente de variantes genéticas de significado incierto implica nuevos desafíos para el paciente y su familia [17]. En personas con enfermedades

Figura 3. Ponderación de los criterios de patogenicidad.

A: variante *nonsense*; B: variante reportada como patológica en bases de datos; C: variante con evidencia *in silico*; D: variante en región genómica donde se han reportado más variantes benignas; E: variante sin cosegregación familiar; F: variante ausente en bases de datos poblacionales.

Fuente: elaborada por los autores del artículo.

neuropsiquiátricas, los factores genéticos que juegan un rol causal en la patología interactúan con eventos ambientales como estresores sociales o académicos, afectando su conducta y su adaptación a los diferentes entornos en que viven. En este contexto, conocer el origen de los síntomas les ayuda a tener un sentido de identidad y favorece el identificar un tratamiento y un pronóstico [15].

En el caso clínico presentado se analizó el rol de una variante genética encontrada a la luz de diversos criterios de patogenicidad, concluyendo que se trataba de una variante probablemente benigna. Este resultado debe comunicarse, tanto al paciente como a su familia, considerando los principios del asesoramiento genético.

El asesoramiento genético es el proceso de ayudar a las personas a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas de la enfermedad [18,19]. En este proceso, el objetivo central es la comunicación efectiva de la información genética, lo que requiere de una relación terapéutica adecuada y empática, en busca de colaboración y consenso de objetivos [20]. Existen dos enfoques del asesoramiento genético que deben ser conjugados: el de la consejería y el de la enseñanza. Los resultados esperados en la dimensión psicológica son: ajuste saludable, empoderamiento, cambio de comportamiento y satisfacción con las decisiones [21,22]; mientras que en la dimensión de enseñanza se espera retención de información, percepción de riesgos apropiada y conocimiento, junto con la comprensión de conceptos médicos [18]. En la práctica, la mayor parte de las asesorías genéticas se enfoca en la enseñanza, enfatizando la entrega de información biomédica respecto al diagnóstico genético y sus implicancias [18]. Sin embargo, el enfoque de la consejería que enfatiza en la dimensión psicológica del proceso, se asocia a resultados más relevantes y de mayor impacto en el aspecto de enseñanza [18,19].

CONCLUSIONES

En este artículo hemos profundizado en el uso de herramientas bioinformáticas genómicas para la práctica psiquiátrica, utilizando el gen *SETD1A* como modelo para el análisis y la interpretación de variantes. Los criterios estandarizados del *American College of Medical Genetics and Genomics* permiten clasificar los hallazgos genéticos en un espectro de patogenicidad, apoyándose en el uso de bases de datos genómicas y de herramientas de predicción *in silico* que evalúan el efecto de la variante. Estos recursos resultan fundamentales para que el clínico logre discernir el impacto funcional de mutaciones específicas en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos con una presentación clínica atípica.

El análisis del caso clínico demostró que la identificación de una variante mediante la secuenciación del exoma completo es solo el inicio de un proceso de evaluación riguroso. Se destacó la relevancia de los estudios de cosegregación familiar para validar el rol patológico de una mutación dentro de la genealogía del paciente, siendo la historia familiar y la anamnesis los pilares clínicos fundamentales sobre los cuales debe interpretarse cualquier observación genética.

Asimismo, se abordó el asesoramiento genético como un proceso integral que debe conjugar la entrega de información técnica con la consejería empática.

Mediante la aplicación de la medicina genómica, la práctica psiquiátrica puede enriquecerse en un beneficio real, preciso y personalizado para los pacientes y sus familias, utilizando la medicina de precisión como vínculo con el conocimiento profundo de la arquitectura genética de los fenotipos neuropsiquiátricos.

Autoría AM: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición, administración del proyecto; TK: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición; MLB: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición, administración del proyecto; CV:

conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición, administración del proyecto; FV: conceptualización, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición; MA: conceptualización, metodología, investigación, recursos, redacción del borrador original, revisión y edición.

Conflictos de intereses Los autores completaron la declaración de conflictos de interés de ICMJE y declararon que no recibieron fondos por la realización de este artículo; no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor responsable o al Comité Editorial de la Revista.

Financiamiento Los autores declaran que no hubo fuentes externas de financiamiento.

Declaración de uso de modelos de inteligencia artificial En este artículo no se utilizaron modelos de inteligencia artificial.

Aspectos éticos Este estudio no requirió la aprobación de un comité ético-científico.

Idioma del envío Español.

Origen y revisión por pares No solicitado. Con revisión externa por dos pares revisores, en modalidad de doble anónimo.

REFERENCIAS

- Fabbri C. Genetics in psychiatry: Methods, clinical applications and future perspectives. *PCN Rep.* 2022;1. <https://doi.org/10.1002/pcn.56>
- Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry.* 2018;83: 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.017>
- Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry.* 2017;16: 227–235. <https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Müller DJ, Rizhanovsky Z. From the Origins of Pharmacogenetics to First Applications in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53: 155–161. <https://doi.org/10.1055/a-0979-2322>
- McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clin Med Res.* 2006;4: 123–9. <https://doi.org/10.3121/cmr.4.2.123>
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17: 405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Vargas C, Bustamante ML, Kahler T, Vargas F, Ríos U, Muñoz A, et al. Tools of genomic medicine for clinical practice: The example of psychiatry. *Medwave.* 2023;23. <https://doi.org/10.5867/medwave.2023.06.2708>
- OMIM. In: SET DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1A; SETD1A [Internet]. <https://www.omim.org/entry/611052?search=gen%20SETD1A&highlight=gen%20setd1a#title>
- Dillon SC, Zhang X, Trievel RC, Cheng X. The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases. *Genome Biol.* 2005;6. <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-8-227>
- Yu X, Yang L, Li J, Li W, Li D, Wang R, et al. De Novo and Inherited SETD1A Variants in Early-onset Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2019;35: 1045–1057. <https://doi.org/10.1007/s12264-019-00400-w>
- Wang S, Rhijn J-R van, Akkouch I, Kogo N, Maas N, Bleeck A, et al. Loss-of-function variants in the schizophrenia risk gene SETD1A alter neuronal network activity in human neurons through the cAMP/PKA pathway. *Cell Rep.* 2022;39: 110790. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110790>
- Nagahama K, Sakoori K, Watanabe T, Kishi Y, Kawaji K, Koebis M, et al. Setd1a Insufficiency in Mice Attenuates Excitatory Synaptic Function and Recapitulates Schizophrenia-Related Behavioral Abnormalities. *Cell Rep.* 2020;32: 108126. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108126>
- Singh T, Kurki MI, Curtis D, Purcell SM, Crooks L, McRae J, et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci.* 2016;19: 571–7. <https://doi.org/10.1038/nn.4267>
- Tavtigian SV, Harrison SM, Boucher KM, Biesecker LG. Fitting a naturally scaled point system to the ACMG/AMP variant classification guidelines. *Hum Mutat.* 2020;41: 1734–1737. <https://doi.org/10.1002/humu.24088>
- Biesecker BB, Peay HL. Genomic sequencing for psychiatric disorders: promise and challenge. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16: 1667–72. <https://doi.org/10.1017/S146114571300014X>
- Lickleder C, Wolff G, Barth J. Mental health and quality of life after genetic testing for Huntington disease: a long-term effect study in Germany. *Am J Med Genet A.* 2008;146A: 2078–85. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32423>
- Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns.* 2014;23: 903–9. <https://doi.org/10.1007/s10897-014-9728-1>
- Meiser B, Irle J, Lobb E, Barlow-Stewart K. Assessment of the content and process of genetic counseling: a critical review of empirical studies. *J Genet Couns.* 2008;17: 434–51. <https://doi.org/10.1007/s10897-008-9173-0>
- Veach PM, Bartels DM, Leroy BS. Coming full circle: a reciprocal-engagement model of genetic counseling practice. *J Genet Couns.* 2007;16: 713–28. <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9113-4>
- Norcross JC, Wampold BE. Evidence-based therapy relationships: research conclusions and clinical practices. *Psychotherapy (Chic).* 2011;48: 98–102. <https://doi.org/10.1037/a0022161>
- Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient Educ Couns.* 2008;71: 4–25. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.026>

22. Kessler S. Psychological aspects of genetic counseling: analysis of a transcript. *Am J Med Genet.* 1981;8: 137–53. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320080204>

Application of genomic bioinformatic tools in clinical psychiatry and counseling

ABSTRACT

Genomic medicine has introduced transformative tools for psychiatric practice, facilitating the diagnosis of complex cases through the identification of genetic variants. The *SETD1A* gene encodes a key component of the histone methyltransferase complex. Mutations in this gene have been linked to neurodevelopmental disorders and schizophrenia, particularly in cases with early onset and cognitive impairment. The aim of this article is to describe the application of genomic tools and international criteria for interpreting genetic pathogenicity in psychiatric clinical practice, using *SETD1A* as a model. Based on an illustrative clinical case of a 13-year-old patient with psychotic symptoms, we conducted a comparative analysis of two single-nucleotide variants in *SETD1A* (c.2209C>A and c.2209C>T). Genomic databases (Ensembl, ClinVar, gnomAD) and *in silico* prediction tools (PolyPhen-2, MutationTaster, Align-GVGD) were used, following the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines. The c.2209C>T (nonsense) variant was classified as pathogenic due to its truncating effect and prior reports. In contrast, the c.2209C>A (missense) variant, initially of uncertain significance, was reclassified as likely benign after a familial segregation study showed the variant was inherited from an unaffected parent. The integration of genomic tools allows for a precise approach to neuropsychiatric phenotypes. However, bioinformatic analysis must be complemented by clinical correlation and cosegregation studies. Finally, genetic counseling is emphasized as an essential process to integrate technical findings with the psychological and educational needs of the patient and their family.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.