

Herramientas de la medicina genómica para la práctica clínica: el ejemplo de la psiquiatría

Camila Vargas^a, María Leonor Bustamante^b, Trinidad Kahler^c, Fernanda Vargas^d, Ulises Ríos^e,
Angela Muñoz^c, Francisca Opazo^c, Marcelo Arancibia^{e, f*}

^a Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

^b Laboratorio de Genética de Enfermedades Neuropsiquiátricas, Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Independencia, Chile

^c Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia, Chile

^d Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

^e Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

^f Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

*** Autor de correspondencia**

marcelo.arancibia@uv.cl

Citación

Vargas C, Bustamante ML, Kahler T, Vargas F, Ríos U, Muñoz A, et al. Herramientas de la medicina genómica para la práctica clínica: el ejemplo de la psiquiatría. *Medwave* 2023;23(6):e2708

DOI

10.5867/
medwave.2023.06.2708

Fecha de envío

Mar 2, 2023

Fecha de aceptación

May 25, 2023

Fecha de publicación

Jul 13, 2023

Palabras clave

Genetics, Genomics, Mental Disorders, Psychiatry

Correspondencia a

Angamos 655 Edificio R2
Oficina 1124, Viña del Mar,
Chile

Abstract

La mayoría de los trastornos psiquiátricos tienen una heredabilidad de moderada a alta, con diferentes arquitecturas genéticas. Aunque la investigación genética en psiquiatría ha tenido un avance progresivo, sus hallazgos, interpretación e impacto en la psiquiatría clínica resultan desconocidos para la mayoría de los profesionales de salud mental. En este artículo se abordan conceptos clave sobre genética para el entendimiento de algunas entidades clínicas, con énfasis en la nomenclatura genética y los tipos de mutaciones. Particularmente, se plantea el rol de la herencia en los inicios de la investigación genética en psiquiatría, los diseños de estudio más utilizados y sus principales objetivos. Por otro lado, se revisan algunas bases de datos genéticas y genómicas que pueden ser de utilidad para la práctica clínica. Entre ellas destacan *Online Mendelian Inheritance in Man*, ClinVar, Ensembl y *The Single Nucleotide Polymorphism Database*. Finalmente, se plantea una viñeta clínica en donde es posible aplicar algunas de las herramientas de la medicina genómica. Debido a que la evidencia en genética psiquiátrica se basa en estudios realizados en poblaciones con origen ancestral europeo o norteamericano, es de suma relevancia desarrollar estudios locales para incrementar el conocimiento y la aplicación de la medicina genómica sobre poblaciones subrepresentadas.

IDEAS CLAVE

- ◆ La base genética de los trastornos psiquiátricos es significativa, pero no necesariamente fácil de detectar.
- ◆ La medicina genómica ya puede utilizarse en la práctica psiquiátrica; algunas de sus aplicaciones son sencillas de implementar y deberían ser empleadas universalmente, como el registro de la genealogía familiar, mientras que otras más complejas y específicas se aplican a casos seleccionados.
- ◆ Una gran parte de la evidencia disponible descansa sobre descubrimientos hechos en poblaciones de origen europeo, lo que limita su generalización a una población mestiza como la chilena.
- ◆ En este artículo se entregan algunas herramientas de la genética que pueden ser usadas en atención clínica en psiquiatría, incluyendo conceptos clave, tipos de estudios de utilidad en psiquiatría y bases de datos genéticas.

INTRODUCCIÓN

La genética es el estudio científico de los genes y la herencia. Prácticamente todas las enfermedades en el humano tienen alguna contribución de factores hereditarios. En el caso de las enfermedades psiquiátricas en particular, se cumple que la mayoría de los trastornos que enfrentan los clínicos tienen una heredabilidad de moderada a alta [1], con diferentes patrones de combinación de factores causales o “arquitecturas genéticas” [2]. Sin embargo, las manifestaciones clínicas utilizadas para establecer un diagnóstico obedecen a un análisis descriptivo que se basa en las clasificaciones psiquiátricas vigentes, tales como el *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision* (DSM-5-TR) [3] y la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11° edición (CIE-11) [4]. Estas no reflejan directamente la neurobiología de los trastornos descritos, lo que dificulta el descubrimiento de los factores genéticos subyacentes.

La práctica de la psiquiatría se basa fundamentalmente en el examen mental y la historia clínica. En este sentido, la realización de una anamnesis exhaustiva, particularmente sobre los antecedentes familiares, sigue siendo un elemento fundamental para la sospecha e identificación del riesgo de presentar algún trastorno psiquiátrico. Recientemente se han ido incorporando cada vez más a la práctica clínica algunas herramientas tecnológicas basadas en la biología molecular y el conocimiento sobre el genoma humano. Ejemplo de ello es el uso de pruebas genéticas, cuya validez y aplicabilidad clínica han sido demostradas para algunos trastornos del neurodesarrollo [5] y neurodegenerativos [6]. Para poder aproximarse a su aplicación, así como para poder seguir los desarrollos científicos de forma crítica, es necesario tener algunas nociones acerca de la variación genética y su relación con las diferencias interindividuales en la conducta.

La investigación genética, especialmente la investigación genómica en psiquiatría, ha aumentado progresivamente a nivel mundial. Este avance no ha sido equitativo, ya que se basa fundamentalmente en estudios desarrollados en poblaciones de origen europeo [7]. La escasa representación de individuos con otros orígenes ancestrales tiene implicancias para la

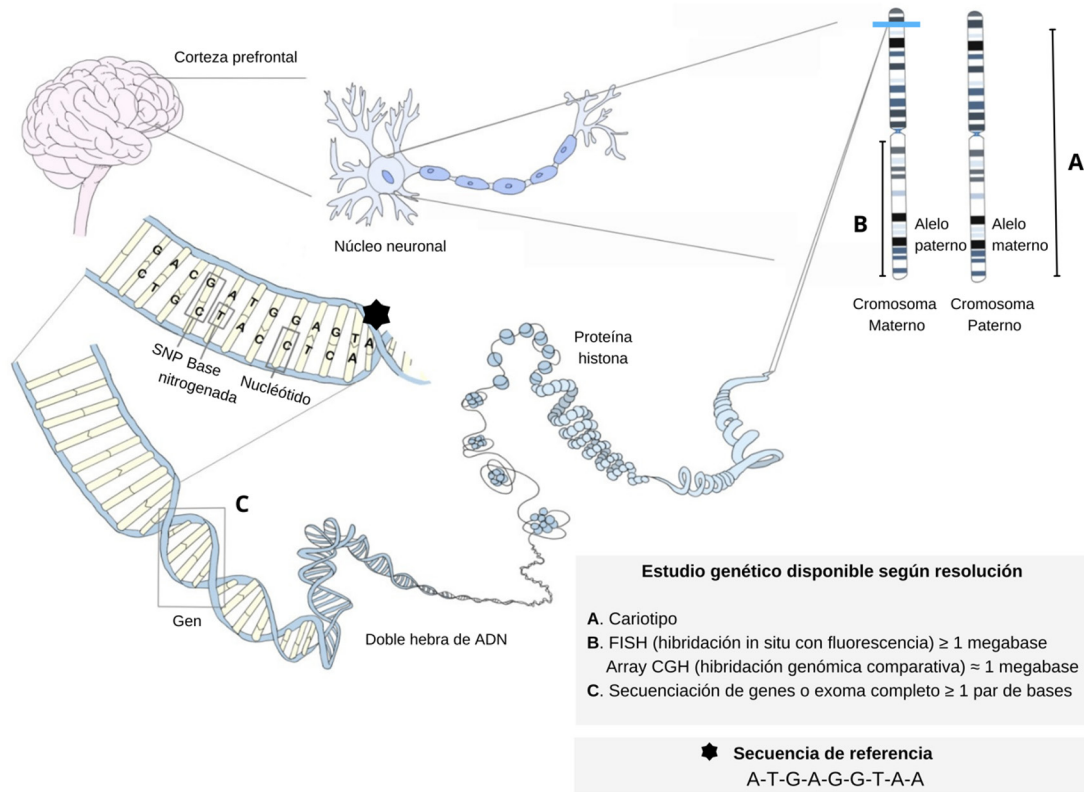
aplicabilidad de los datos [8]. Asimismo, este hecho influye en la forma en que los profesionales de salud mental se informan, analizan e intervienen sobre los hallazgos en esta área [9]. En el caso de Chile, existe un déficit en cuanto a la información genética local. Sin embargo, existen algunas iniciativas que buscan aportar a la brecha de evidencia. Particularmente, el proyecto Chile Genómico, conformado por un equipo científico multidisciplinario, busca producir una primera caracterización sistemática de la población chilena a nivel genómico [10].

En esta revisión se abordan algunos conceptos generales sobre genética, su aplicabilidad en psiquiatría y el uso de herramientas como las bases de datos genéticas y genómicas que pudiesen ser de utilidad en la práctica clínica. Además, se presenta un caso clínico estereotípico, formulado para el propósito de este artículo, que permite a psiquiatras y profesionales de la salud mental familiarizarse con las herramientas de las que dispone la medicina genómica. En una próxima publicación, podremos profundizar en la aplicación de estas herramientas.

CONCEPTOS GENERALES EN GENÉTICA

El material genético está contenido en el ácido desoxirribonucleico (ADN), molécula compuesta por una secuencia de nucleótidos que se sitúa en el núcleo celular y en la mitocondria. Durante la proliferación celular, el ADN se replica para producir moléculas idénticas, luego se transcribe para sintetizar moléculas de ácido ribonucleico (ARN) que finalmente serán traducidas en el citoplasma en secuencias aminoacídicas que conforman proteínas [11]. Esta secuencia de hechos fue conocida como el “dogma de la biología molecular”. No obstante, hoy se sabe que el flujo de información no solo sigue este sentido, pues existen ejemplos en donde a partir de una molécula de ARN puede sintetizarse una de ADN, dando cuenta de la complejidad de los fenómenos biológicos [12]. Las moléculas de ADN se condensan en cromosomas, que en la especie humana corresponden a 23 pares homólogos, provistos en un 50% por el padre y un 50% por la madre del individuo.

Figura 1. Estructura del material genético y estudios según el nivel de análisis o resolución.



Fuente: diseñada por los autores.

La unidad funcional básica de la herencia es el gen, que corresponde a una secuencia de ADN encargada de codificar un producto en específico [13]. Se estima que en la especie humana existen alrededor de 20 000 genes nucleares y 37 genes mitocondriales [14,15]. Cada ser humano presenta dos copias de cada gen ubicadas en cada cromosoma homólogo. Estas copias se denominan alelos, y corresponden a un alelo materno y uno paterno. Alrededor del 1% de los genes codifica proteínas; el resto participaría en funciones estructurales y regulatorias de la expresión génica [11].

Existe una serie de conceptos utilizados en genética de gran relevancia para la comprensión de las entidades clínicas. En el Cuadro 1 se describen algunos de ellos, ilustrándose en la Figura 1.

MUTACIONES

Los seres humanos compartimos cerca del 99% de la secuencia de ADN [14]. Las diferentes variantes genéticas que existen en la población surgen a partir de mutaciones, esto es cambios permanentes en la secuencia de ADN que se heredan o se adquieren. Involucran desde un único nucleótido hasta largas secuencias nucleotídicas. Las mutaciones son desencadenadas por errores en la replicación y reparación del ADN

(espontáneas) o por agentes mutágenos, pero no todas ellas tienen una repercusión funcional [23]. En efecto, la mayoría de las mutaciones no revisten implicancias patológicas y pueden llegar a hacerse parte del *pool* genético de la población. Si la variante presenta una frecuencia superior al 1% en la población, se denomina “polimorfismo” (Cuadro 1) [24,25]. En la literatura publicada existen distintas taxonomías de mutaciones. En la Figura 2 se presenta una de ellas, que considera criterios de tamaño del cambio observado y efecto sobre el producto o fenotipo.

GENÓMICA Y PSIQUIATRÍA

La genómica es una disciplina con un origen muy reciente. Se dedica al estudio del genoma completo de un organismo, considerando su contenido, estructura y función [11,28]. En la genómica confluyen otras disciplinas como la bioestadística y la bioinformática [28]. Específicamente en psiquiatría, su aplicación es más incipiente.

La relación entre los trastornos psiquiátricos y la genética fue planteada a mediados del siglo XIX por Morel y Maudsley, quienes señalaron la causa hereditaria como parte sustancial de las enfermedades mentales dada la observación clínica de la alta agregación familiar [29]. Sin embargo, no es hasta los estudios

CUADRO 1. DEFINICIONES DE CONCEPTOS GENERALES UTILIZADOS EN GENÉTICA.

Alelo

Variante de un gen que se hereda por la madre o el padre. Entre sí, los alelos presentan diferencias en sus secuencias nucleotídicas. La forma ancestral de un alelo en la población se conoce como “alelo silvestre” o *wild type*. Un ejemplo es el gen del transportador de serotonina (SERT), que presenta dos alelos: el alelo “largo” o “L”, con 16 repeticiones en tándem de una secuencia de 23 nucleótidos, mientras que el “corto” o “S”, contiene 14 repeticiones y determina una menor eficacia transcripcional del gen. Se asocia con múltiples desenlaces negativos, tales como el riesgo de suicidio [16].

Locus

Posición particular en que se encuentra una secuencia específica de ADN en un cromosoma. Puede contemplar desde un único nucleótido hasta múltiples genes. La forma plural de *locus* es *loci* [17]. Un ejemplo de *loci* de riesgo son las regiones ubicadas en los cromosomas 3 (3p21.1), 10 (10q21.2), y 15 (15q.14), en donde se hallaron polimorfismos de nucleótido único de riesgo para el trastorno bipolar [18].

Haplotipo

Agrupación física de variantes genómicas que tienden a heredarse en conjunto. Por lo tanto, un haplotipo específico suele reflejar una combinación única de variantes situadas de manera próxima en un cromosoma [19]. A propósito, una investigación estudió a adultos con trastorno depresivo mayor. Los resultados indicaron que los portadores del haplotipo de alelos T-A-T en el gen que codifica el receptor tipo 1 del factor liberador de corticotropina, tuvieron un peor rendimiento neurocognitivo [20].

Polimorfismo de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism, SNP*)

Variantes génicas que se producen por el cambio de un único nucleótido en un *locus* determinado en función de una secuencia de referencia, cuyo alelo menor (el de menor frecuencia) se observa en al menos un 1% de la población. Si su frecuencia es menor al 1%, reciben el nombre de variante de nucleótido único (*single nucleotide variant, SNV*). Se estima que cada 100 pares de bases se sitúa un polimorfismo de nucleótido único, con un total de más de 10 millones en el humano. Algunos de ellos presentan más de dos alelos conocidos. Pueden o no tener repercusiones significativas en el fenotipo. Un ejemplo de polimorfismo de nucleótido único es el *rs53576*, que se vincula a variaciones en medidas de la cognición social. Esta variante está situada en una región intrónica del gen que codifica el receptor de oxitocina (OXTR) [21].

Variantes del número de copias (*copy number variations, CNV*)

Repeticiones en la secuencia nucleotídica que incluyen iteraciones de segmentos de tamaño considerable (un gen o varios genes). Se ha planteado que una parte significativa del genoma podría corresponder a variantes del número de copias. En esquizofrenia, múltiples variantes del número de copias han sido implicadas en su fisiopatología, entre ellas la 3q29 [22].

Fuente: elaborado por los autores.

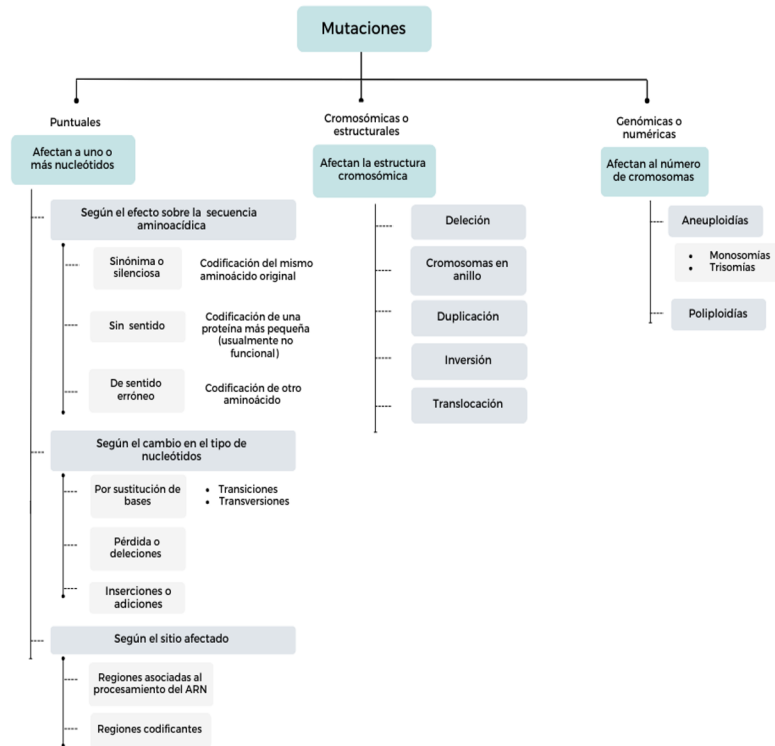
de Kallman y Slater a mediados del siglo XX, que se obtuvo resultados fehacientes de la importancia de la herencia en la etiología de las enfermedades mentales severas, tales como la esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar [30]. Estas conclusiones fueron observadas hace más de 50 años y han sido refrendadas por diseños actuales que cuentan con una mayor cantidad de datos y con métodos de análisis estadístico y de laboratorio más sofisticados. En el Cuadro 2 se señalan algunos de los principales diseños de investigación en genética.

La investigación genética en psiquiatría agrupa aquellos estudios que buscan demostrar la existencia de la herencia en la etiopatogenia de los trastornos psiquiátricos; los que analizan modelos de herencia y aquellos que tratan de establecer mecanismos de acción genéticos de los síntomas y los trastornos mentales (Cuadro 2). La evidencia demuestra que el grado de

contribución de las variantes genéticas es dinámico y considerable para los diferentes trastornos psiquiátricos [39]. Así por ejemplo, algunos estudios en gemelos revelan una heredabilidad del 80% para esquizofrenia [42] y trastorno afectivo bipolar [43], y de alrededor de 50% para el trastorno depresivo mayor [44].

Existen trastornos en psiquiatría que son total o casi totalmente determinados por una variante genética, que en general son enfermedades infrecuentes. Por otro lado, otro grupo de enfermedades están causadas por una combinación del efecto de muchas variantes genéticas, cada una de efecto pequeño, que interactúan entre sí y con factores ambientales. Es decir, los trastornos psiquiátricos presentan diferentes patrones de combinación de factores causales o “arquitecturas” genéticas [45]. Prácticamente, todos tienen una heredabilidad de moderada a

Figura 2. Clasificación de los tipos de mutaciones [14,26,27].



Fuente: diseñada por los autores.

alta [2], lo que quiere decir que la proporción de la variación en la población que se explica por factores genéticos supera el 50% [2]. No obstante, la alta heredabilidad no implica necesariamente que las asociaciones genéticas sean fáciles de detectar [45].

Estos antecedentes y hallazgos propiciaron la creación de la *International Society of Psychiatric Genetics* y el *Psychiatric Genomics Consortium*, que ha permitido aunar datos genéticos de miles de personas a nivel mundial [46]. En Latinoamérica, la investigación genética en psiquiatría es incipiente. Si bien su población representa aproximadamente al 8,4% del total mundial, entre los participantes en estudios de asociación por barrido genómico hay solamente un 1,3% de individuos de origen hispánico [47]. Pese a ello, existen proyectos y consorcios que han avanzado en este objetivo. Uno de ellos es el Proyecto Paisa, que cuenta con más de 9000 participantes de la población paisa en Colombia [48], caracterizada por presentar una menor variación genética, dado el aislamiento geográfico y expansión demográfica de algunas de sus regiones [49]. El proyecto pretende evaluar la relación entre los fenotipos de las enfermedades mentales graves y las variantes genéticas que pudieran contribuir al riesgo de presentarlas. Sumado a ello, desde 2021 se desarrolla en Colombia “Misión Origen” [50]. Se trata de un proyecto liderado por la Universidad de Antioquía y el *National Institute of Mental Health* de Estados Unidos, que pretende convertirse en uno de los estudios genéticos en enfermedades mentales

severas más grandes del mundo, reclutando a cerca de 100 000 participantes, la mitad de ellos con algún diagnóstico psiquiátrico y el resto de los participantes sin diagnósticos del área. Finalmente, desde 2017 existe la Red Latinoamericana para el Estudio de la Psicosis Temprana (*Latin American Network for the Study of Early Psychosis studies*, ANDES), consorcio que incluye 15 grupos de seis países, entre ellos Chile. Esta red busca generar colaboraciones de investigación genética dentro de la región, permitiendo la transferencia de conocimientos entre grupos con énfasis en aspectos específicos de la psicosis [51].

BASES DE DATOS GENÉTICAS-GENÓMICAS

La creación de bases de datos genéticas nace a partir de la sobrecarga de información y el reconocimiento de la promesa científica de conocimiento que se obtendría de ellas. La difusión de las nuevas técnicas para secuenciar el ADN y las proteínas, así como el volumen cada vez mayor de secuencias almacenadas en los bancos de datos, hicieron necesaria la creación de algoritmos para catalogar y comparar secuencias, en los que se reconoce como pionera a Margaret Oakley Dayhoff, quien publicó en 1965 el *Atlas of Protein Sequence and Structure*, que contenía la secuencia de 65 proteínas [52]. En 1980, creó la primera base de datos computarizada con secuencias de ácidos nucleicos y

CUADRO 2. TIPOS DE ESTUDIO EN GENÉTICA SEGÚN SU OBJETIVO.

Estudios que se dirigen a cuantificar la contribución genética de la enfermedad en estudio

Estudios de agregación familiar [31], estudios de gemelos [32] y estudios de adopción [33]. Los estudios de gemelos, ya sean gemelos monocigóticos o gemelos idénticos (hermanos provenientes de la división de un cigoto), o gemelos dicigóticos o mellizos (hermanos debido a la existencia de dos cigotos distintos), corresponden a un “experimento genético natural”, puesto que permiten diferenciar la contribución genética de la ambiental sobre un fenotipo, al asumir que los hermanos presentan un contexto similar. Estos estudios estiman la concordancia, que se expresa como la proporción de mellizos que comparten un rasgo en una muestra de mellizos [34].

Estudios que se dirigen a identificar el patrón de herencia de la enfermedad

Estudios de segregación. Este tipo de análisis corresponden a un método estadístico que permite determinar el patrón de transmisión de un rasgo, ya sea monogénico (mendeliano) o poligénico. Asimismo, existen análisis de segregación complejos que permiten estudiar el patrón de herencia incorporando una mayor cantidad de variables [35].

Estudios que se destinan a identificar las regiones del genoma que podrían contribuir a la enfermedad

Estudios de ligamiento [36]. Esta clase de estudios permiten establecer asociaciones de manera indirecta, ya que se establece un gen candidato y se identifican algunos polimorfismos situados en este gen a modo de marcadores genéticos, a razón de establecer un haplotipo vinculado a la patología. De esta manera, estos polimorfismos genéticos, sin importancia funcional, se asociarían a la enfermedad “indirectamente” por encontrarse en desequilibrio de ligamiento con la variante causal [34].

Estudios que se dirigen a identificar el gen o alelo causal del rasgo en estudio

Estudios de asociación con genes candidatos y estudios de asociación por barrido genómico (*genome-wide association studies, GWAS*) [37–39]. Un subtipo de estudios que buscan establecer asociación son los que estiman puntajes de riesgo poligénico. Permiten predecir el riesgo de un individuo o población sobre la base de la cantidad de alelos de riesgo que portan. Requieren estudios de asociación previos, como los estudios de asociación por barrido genómico, en donde se indican las variantes de riesgo de una población determinada [40]. Los estudios de asociación por barrido genómico se realizan mayormente en Europa y Norteamérica, por lo que las variantes de riesgo observadas provienen de un origen ancestral distinto al chileno. Esto limita la aplicabilidad de la estimación de puntajes a nivel local [41].

Fuente: elaborado por los autores.

proteínas [53]. Paralelamente, se gestaron bases de datos primarias como GenBank, creada en 1982 con el fin de almacenar todas las secuencias de ADN disponible [28]. Su crecimiento ha sido exponencial, de 70 mil pares de bases de secuencias de ADN a finales de 1982, a más de un billón de pares de bases en octubre de 2022, duplicándose cada 18 meses [54]. Perteneció al *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) de la *National Library of Medicine* de Estados Unidos. Actualmente, es parte de la colaboración Internacional de Bases de Datos de Secuencias de Nucleótidos que se integra por el Banco de Datos de ADN de Japón y el Archivo Europeo de Nucleótidos [54].

Hoy en día existen bases de datos que incluyen secuencias de nucleótidos, proteínas, genomas, factores de transcripción, entre otros. A continuación, se describen algunas bases de datos de utilidad en la práctica clínica.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM)

Base de datos sobre genes humanos y trastornos genéticos. Fue creada en 1960 como un catálogo de rasgos y trastornos mendelianos, que se titula *Mendelian Inheritance in Man* (MIM). La versión en línea fue creada en 1985 y desde 1995 está disponible en el *National Center for Biotechnology Information* (<https://omim.org/about>). OMIM se puede buscar desde su página de inicio (<https://omim.org/>) o desde cualquier página en el conjunto de bases de datos del *National Center for Biotechnology Information* por medio del motor de búsqueda Entrez. La búsqueda puede realizarse por “número de MIM”, trastorno, nombre y/o símbolo del gen o en lenguaje sencillo. A cada entrada de la plataforma se le asigna un número único de seis dígitos, cuyo primer dígito (del uno al seis) indica si su herencia es autosómica, ligada al cromosoma X, al cromosoma Y o mitocondrial. En la mayoría de los números precede un símbolo que puede ser asterisco (*), que indica la descripción de un gen; signo más (+), que señala la entrada tanto de un gen como de un fenotipo; signo grilla (#), que refiere la entrada descriptiva de un fenotipo con

una base molecular conocida; y el símbolo nulo (%), que señala fenotipos o *locus* con una base molecular desconocida [55].

Una herramienta de interés para la práctica clínica es la vinculación de sinopsis clínicas asociadas a fenotipos, las que se encuentran disponibles en la sección “relación gen y fenotipo”. Permite comparar las características clínicas de múltiples fenotipos que se basan en el aspecto molecular de los trastornos. Esto facilita la elaboración de pronósticos y/o tratamientos particulares para los pacientes.

CLINVAR

Se crea en 2012 por el *National Center for Biotechnology Information* con el fin de obtener interpretaciones clínicas relevantes de variaciones genéticas humanas [56]. ClinVar incluye mayoritariamente variantes de nucleótido único, inserciones o deleciones cortas y también más de 16 000 variaciones de tipo estructural [57]. La búsqueda en ClinVar se realiza en el conjunto de bases de datos del *National Center for Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), o bien mediante Entrez. Los términos que se emplean para esta acción pueden ser símbolos genéticos, de un gen, ubicación cromosómica, enfermedades, números de acceso ClinVar, entre otros. Los números de acceso tienen un patrón de tres letras y nueve números (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/identifiers/>).

El contenido de ClinVar contempla detalles de la variante, remitente (quien ingresa el registro a ClinVar), gen o genes afectados por la variante, enfermedad o condición asociada y su interpretación, estado de revisión y la evidencia. Además, se anexan enlaces de otras bases de datos como ClinGen, GeneReviews, *Genetic Testing Registry*, MedGen, *Online Mendelian Inheritance in Man* y Variation.

ENSEMBL

Navegador de genomas desarrollado en 1999 por el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) y el instituto Wellcome Trust Sanger [58], con el fin de brindar una anotación automática del genoma e integrar estas anotaciones con otros datos biológicos disponibles. Es de utilidad si se necesita información sobre variaciones de la secuencia de un gen que se asocia a una enfermedad o condición, búsqueda de genes homólogos en otras especies, explorar la región alrededor de un gen de interés, búsqueda de secuencias asociadas a la regulación de genes, entre otros. Desde 2009 existe el proyecto *Ensembl Genomes* para proporcionar datos de referencia taxonómicos y así entregar un contexto evolutivo para brindar un mejor entendimiento de los genes. Incluye genomas de plantas, hongos, metazoos, bacterias y protistas.

El acceso es desde su página web (<https://www.ensembl.org/index.html>). La búsqueda puede ejecutarse mediante el nombre de un gen, el identificador de una base de datos externa, el nombre de una enfermedad o el identificador de una variante o ubicación. Además, puede especificarse la especie de interés o por

defecto se realizará la búsqueda en todas las especies agregadas en el navegador.

Ensembl presenta diversas herramientas de interés como el buscador BLAT/BLAST. Este permite la búsqueda mediante la secuencia de un gen o proteína; el predictor de efecto de variantes, que analiza variantes y puede predecir sus consecuencias funcionales y Biomart, lo que permite exportar conjuntos de datos personalizados.

THE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM DATABASE (DBSNP)

Es una base de datos de polimorfismos de nucleótido único creada por el *National Center for Biotechnology Information* en colaboración con el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano en 1999 [59]. Incluye otras variaciones, como pequeñas inserciones/eliminaciones y microsatélites o repeticiones cortas en tándem [60].

La búsqueda en *The Single Nucleotide Polymorphism Database* puede realizarse directamente desde su página web (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) o mediante el motor de búsqueda Entrez. Sus datos son la base de recursos de variantes científicas como ClinVar, *Online Mendelian Inheritance in Man*, el predictor de efecto de variantes, entre otros. Los datos de la base también son la columna vertebral para las plataformas de análisis y descubrimiento de variantes, el diseño de arreglos de polimorfismos de nucleótido único y los estudios genéticos directos al consumidor [61]. Estos últimos tienen cierta accesibilidad en la población, sin embargo, su resultado carece de impacto clínico.

VIÑETA CLÍNICA

A continuación, esbozamos una viñeta clínica a partir del caso ficticio de un paciente de 13 años que consulta por síntomas mentales (Cuadro 3). Para su manejo, se decidió la realización de estudios genéticos.

CONCLUSIONES

En esta revisión se abordaron conceptos, hallazgos y algunas herramientas que pueden ser utilizadas para aplicar los conocimientos de genética en psiquiatría. Si bien su desarrollo ha tenido un avance lento, se posiciona como un área de relevancia dado sus hallazgos en el entendimiento y posible manejo y prevención de los trastornos psiquiátricos.

Existe una gran cantidad de evidencia sobre las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos, así como tecnologías sofisticadas para acceder a grandes cantidades de información genética de los individuos a costos que hacen factibles la comparación de decena de miles de individuos. Sin embargo, la herramienta más básica de la medicina genómica y que tiene aplicación universal, es la historia familiar, un elemento que los clínicos

CUADRO 3. VIÑETA CLÍNICA.

Consulta un paciente de sexo masculino de 13 años de edad, 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 de edad. La madre menciona que hace tres meses nota un cambio notorio. 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 *bullying*. Pese a ello, él no parece afectarse por estas actitudes. Adicionalmente, durante el último mes la madre ha notado “conductas raras”, 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, alojía). 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.

Luego de una búsqueda en *Online Mendelian Inheritance in Man*, identifica el capítulo #181500, que se refiere a “Esquizofrenia, con o sin un trastorno del ánimo”. En la sección sobre “Citogenética”, se indican las mutaciones más frecuentes involucradas en casos de esquizofrenia que comparten características de presentación con el caso de interés, las cuales corresponden a microdeleciones o microduplicaciones que pueden comprometer una de varias regiones cromosómicas. Dado que no hay antecedentes para sospechar una región cromosómica en específico, se solicita un array de hibridación genómica comparativa (array CGH) que busca rearrreglos cromosómicos con una alta resolución y a lo largo de todo el genoma (Figura 1). Sin embargo, este estudio resulta negativo, descartando la presencia de microdeleciones o microduplicaciones cromosómicas. Por este motivo, se decide efectuar un estudio de secuenciación de exoma, que busca identificar cambios que involucran a uno o más nucleótidos, los cuales no son evidenciados por hibridación genómica comparativa. En el estudio de secuenciación de exoma se identifica una variante de nucleótido único en el gen *SETD1A*. En un siguiente artículo, discutiremos la interpretación clínica de esta variante.

En esta viñeta se muestra cómo se puede avanzar en la comprensión de la etiología de un trastorno mental, utilizando algunas herramientas disponibles.

Fuente: elaborado por los autores.

siempre deben considerar. Algunos casos seleccionados por criterios como una presentación atípica en relación con la edad de inicio o con las manifestaciones clínicas, o por la presencia de antecedentes familiares, requerirán el uso de ciertos estudios específicos. A la revisión de estos estudios dedicaremos un artículo complementario a este.

El presente artículo recapituló los conceptos centrales para comprender cómo la variación genética puede tener un efecto sobre el riesgo de presentar una enfermedad psiquiátrica.

Esperamos contribuir a la comprensión de la relevancia de realizar investigación genética en Chile, crucial para evitar la extrapolación de resultados en poblaciones cuyo origen ancestral es diferente. Con ello, se busca apuntar a que las personas con trastornos psiquiátricos puedan acceder a una medicina de precisión.

Notas

Autoría

Todos los autores contribuyeron en la planificación y escritura del manuscrito original. MB y MA realizaron los apartados sobre conceptos generales y mutaciones, así como el cuadro 1. MB, FV y MA diseñaron las figuras 1 y 2. CV y MB desarrollaron las secciones sobre genómica y psiquiatría y bases de datos. MB, TK, UR, AM y FO realizaron la viñeta clínica.

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.

Aspectos éticos

Este estudio no requirió la evaluación por parte de un comité ético-científico, debido a que trabajó sobre fuentes secundarias.

Origen y arbitraje

No solicitado. Con revisión externa por tres pares revisores, a doble ciego.

Idioma del envío

Español.

Referencias

- Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2014;17: 782–90. <https://doi.org/10.1038/nn.3708>
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13: 537–51. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: American Psychiatric Association; 2022. <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787> <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Ginebra: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
- Vissers L, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. 2016;17: 9–18. <https://doi.org/10.1038/nrg3999>
- Goldman JS, Van Deerlin VM. Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Current State of Genetics and Genetic Testing Since the Advent of Next-Generation Sequencing. *Mol Diagn Ther*. 2018;22: 505–513. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0347-7>
- Ju D, Hui D, Hammond DA, Wonkam A, Tishkoff SA. Importance of Including Non-European Populations in Large Human Genetic Studies to Enhance Precision Medicine. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2022;5: 321–339. <https://doi.org/10.1146/annurev-biodatasci-122220-112550>
- Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, Wojcik GL, Neale BM, Gravel S, et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 2020;107: 788–789. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.020>
- Gottesman O, Kuivaniemi H, Tromp G, Faucett WA, Li R, Manolio TA, et al. The Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network: past, present, and future. *Genetics in Medicine*. 2013;15: 761–771. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.72>
- Programa de Genética Humana Universidad de Chile. ChileGenómico [Internet]. 2019. <https://www.chilegenomico.cl/>
- Dorman JS, Schmella MJ, Wesmiller SW. *Primer in Genetics and Genomics, Article 1: DNA, Genes, and Chromosomes*. *Biol Res Nurs*. 2017;19: 7–17. <https://doi.org/10.1177/1099800416678321>
- Crick F. Central Dogma of Molecular Biology. *Nature*. 1970;227: 561–563. <https://doi.org/10.1038/227561a0>
- Sabaj V, Berríos S. Información genética y fenotipo. In: Berríos S, editor. *Genética Humana*. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2014. <https://www.uchile.cl/publicaciones/107972/genetica-humana>
- Read CY. *Primer in Genetics and Genomics, Article 3-Explaining Human Diversity: The Role of DNA*. *Biol Res Nurs*. 2017;19: 350–356. <https://doi.org/10.1177/1099800417698798>
- Nurk S, Koren S, Rhie A, Rautiainen M, Bizikadze AV, Mikheenko A, et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376: 44–53. <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
- Daray FM, Arena ÁR, Armesto AR, Rodante DE, Puppo S, Vidjen P, et al. Serotonin transporter gene polymorphism as a predictor of short-term risk of suicide reattempts. *Eur psychiatr*. 2018;54: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.001>
- National Human Genome Research Institute. Locus [Internet]. 2023. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Locus>
- Sklar P, Ripke S, Scott LJ, Andreassen OA, Cichon S, Craddock N, et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43. <https://doi.org/10.1038/NG.943>
- National Human Genome Research Institute. Haplotipo [Internet]. 2023. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Haplotipo>
- Davis EG, Keller J, Hallmayer J, Pankow HR, Murphy GM, Gotlib IH, et al. Corticotropin-releasing factor 1 receptor haplotype and cognitive features of major depression. *Transl Psychiatry*. 2018;8. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0051-0>
- Gong P, Fan H, Liu J, Yang X, Zhang K, Zhou X. Revisiting the impact of OXTR rs53576 on empathy: A population-based study and A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;80: 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.005>
- Grozeva D, Conrad DF, Barnes CP, Hurler M, Owen MJ, O'Donovan MC, et al. Independent estimation of the frequency of rare CNVs in the UK population confirms their role in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;135: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.004>
- Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58: 235–263. <https://doi.org/10.1002/em.22087>
- Zhang L, Vijg J. Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging. *Annu Rev Genet*. 2018;52:397–419. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-GENET-120417-031501>
- Cooper DN. Human gene mutation in pathology and evolution. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25: 157–82. <https://doi.org/10.1023/a:1015621710660>
- Pincheira J. Mutaciones génicas y cromosómicas. In: Berríos S, editor. *Genética Humana*. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2014. <https://www.uchile.cl/publicaciones/107972/genetica-humana>
- Turnpenny P, Sian E. *Bases celulares y moleculares de la herencia*. 15th ed. Emery Elementos de Genética Médica. 15th ed. Barcelona: Elsevier; 2017. <https://evolve.elsevier.com/es/product/9780702066917?role=student>
- Moraga M. Bases de datos genéticas y genómicas. In: Berríos S, editor. *Genética Humana*. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2014. <https://www.uchile.cl/publicaciones/107972/genetica-humana>

29. Kendler KS. The Prehistory of Psychiatric Genetics: 1780–1910. *AJP*. 2021;178: 490–508. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030326>
30. Roelcke V. Eugenic concerns, scientific practices: international relations in the establishment of psychiatric genetics in Germany, Britain, the USA and Scandinavia, c.1910-60. *Hist Psychiatry*. 2019;30: 19–37. <https://doi.org/10.1177/0957154X18808666>
31. Tsuang M, Faraone S. *The Genetics of Mood Disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990. <https://psycnet.apa.org/record/1990-97997-000>
32. Plomin R. The role of inheritance in behavior. *Science*. 1990;248: 183–8. <https://doi.org/10.1126/science.2183351>
33. Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry*. 1966;112: 819–25. <https://doi.org/10.1192/bjp.112.489.819>
34. González P. Fenotipos de herencia compleja. In: Berríos S, editor. *Genética Humana*. Santiago: Editorial Mediterráneo; 2014. <https://www.uchile.cl/publicaciones/107972/genetica-humana>
35. Marazita ML, Neiswanger K, Cooper M, Zubenko GS, Giles DE, Frank E, et al. Genetic segregation analysis of early-onset recurrent unipolar depression. *Am J Hum Genet*. 1997;61: 1370–8. <https://doi.org/10.1086/301627>
36. Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2009;14: 774–85. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.135>
37. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530: 177–83. <https://doi.org/10.1038/nature16549>
38. Mullins N, Forstner AJ, O’Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, Qiao Z, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. 2021;53: 817–829. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
39. Fabbri C. Genetics in psychiatry: Methods, clinical applications and future perspectives. *PCN Reports*. 2022;1. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/27692558/1/2> <https://doi.org/10.1002/pcn5.6>
40. Choi SW, Mak TS-H, O’Reilly PF. Tutorial: A guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15: 2759–2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
41. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet*. 2019;51: 584–591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
42. 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>
43. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2020;25: 544–559. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0634-7>
44. Kendler KS, Ohlsson H, Lichtenstein P, Sundquist J, Sundquist K. The Genetic Epidemiology of Treated Major Depression in Sweden. *AJP*. 2018;175: 1137–1144. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111251>
45. Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H, Song J, Agrawal A, Børglum AD, et al. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls - CORRIGENDUM. *Psychol Med*. 2019;49. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002945>
46. Psychiatric Genomics Consortium. Psychiatric Genomics Consortium [Internet]. 2022. <https://pgc.unc.edu/>
47. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 2019;177: 1080. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.032>
48. Fonseca L, Sena BF, Crossley N, Lopez-Jaramillo C, Koenen K, Freimer NB, et al. Diversity matters: opportunities in the study of the genetics of psychotic disorders in low- and middle-income countries in Latin America. *Braz J Psychiatry*. 2021;43: 631–637. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1240>
49. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet*. 2002;61: 233–247. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2002.610401.x>
50. Universidad de Antioquia Misión Origen [Internet]. 2021. <https://misionorigencolombia.com/>
51. Crossley N, Guinjoan S, Rivera G, Jackowski A, Gadelha A, Elkis H, et al. S81. ANDES NETWORK – STUDYING EARLY PSYCHOSIS IN LATIN AMERICA. *Schizophr Bull*. 2019;45: S338–S338. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz020.626>
52. Strasser BJ. Collecting, comparing, and computing sequences: the making of Margaret O. Dayhoff’s Atlas of Protein Sequence and Structure, 1954-1965. *J Hist Biol*. 2010;43: 623–60. <https://doi.org/10.1007/s10739-009-9221-0>
53. Franco M, Cediel J, Payán C. Breve historia de la bioinformática. *Colomb Med*. 2008;39: 117–20. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342008000100015
54. National Library of Medicine. GenBank Overview [Internet]. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/#:~:text=The%20GenBank%20database%20is%20designed,distribution%20of%20the%20GenBank%20data>
55. Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Res*. 2019;47: D1038–D1043. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1151>
56. Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucl Acids Res*. 2014;42: D980–D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1113>
57. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, et al. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020;48: D835–D844. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz972>
58. Birney E, Andrews D, Bevan P, Caccamo M, Cameron G, Chen Y, et al. Ensembl 2004. *Nucleic Acids Res*. 2004;32: D468–70. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh038>
59. Smigielski EM, Sirotkin K, Ward M, Sherry ST. dbSNP: A database of single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res*. 2000;28: 352–5. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.352>
60. Bhagwat M. Searching NCBIs dbSNP Database. *Curr Protoc Bioinform*. 2010;32. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/1934340x/32/1> <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0119s32>
61. National Library of Medicine. dbSNP celebrates 20 years! 2019. <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2019/10/07/dbsnp-celebrates-20-years/>

Tools of genomic medicine for clinical practice: The example of psychiatry

Abstract

Most psychiatric disorders are moderate to highly heritable, often with different genetic architectures. Although genetic research in psychiatry has progressed, its findings, interpretation, and impact on clinical psychiatry are unknown to most mental healthcare professionals. This article addresses key genetic concepts to understand some clinical entities, emphasizing genetic terminology and types of mutations. Particularly, we describe the role of heritability in the early days of psychiatry genetic research, the most used study designs, and their main objectives. On the other hand, we review some genetic and genomic databases useful for clinical practice. These include Online Mendelian Inheritance in Man, ClinVar, Ensembl, and The Single Nucleotide Polymorphism Database. Finally, a clinical vignette is presented in which we can apply genomic medicine tools. Since the evidence in psychiatric genetics is based on studies carried out in European or North American ancestral populations, we must develop local studies to increase the knowledge and application of genomic medicine on underrepresented populations.



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