

Técnicas para la identificación de genes implicados en los trastornos psiquiátricos

Ian Blair, Philip B. Mitchell, Peter Shofield

Resumen

Objetivo. La mayoría de trastornos psiquiátricos son rasgos genéticos complejos que implican tanto a la genética como a los factores de riesgo ambientales. Este escrito pretende revisar las estrategias de identificación de genes que aplican por los genetistas moleculares en sus esfuerzos por aclarar las bases genéticas y moleculares de los trastornos psiquiátricos. Se comentan también las estrategias futuras.

Método. Se revisó la literatura sobre genética psiquiátrica para identificar las estrategias aplicadas actualmente en la identificación de genes, proporcionando ejemplos cuando es posible. Se discuten también las futuras estrategias y las aplicaciones que surgirán de los proyectos del genoma, incluyendo el Proyecto Internacional de Mapeo de Haplotipo.

Resultados. Los investigadores están adoptando rápidamente muchos avances en las técnicas de descubrimiento de genes y el incremento de los recursos disponibles y los aplican al complejo problema de la identificación de genes susceptibles a las enfermedades mentales. Quizás el avance aislado más importante hasta la fecha sea el Proyecto Genoma Humano y todo lo que ha surgido de la vasta cantidad de información que este esfuerzo ha proporcionado.

Con estos avances tecnológicos y el masivo incremento de recursos genéticos públicamente disponibles, recientemente se ha implicado a diversos genes en la susceptibilidad a enfermedades psiquiátricas incluyendo la esquizofrenia y la depresión. Tras muchos años de esfuerzos infructuosos, estos recientes informes indican que la labor de los investigadores en genética psiquiátrica está empezando a mostrar resultados excitantes.

Conclusiones. La identificación de estos genes susceptibles proporciona una gran esperanza, siendo actualmente un objetivo más real y tangible el desentrañamiento de las bases moleculares y bioquímicas de algunas patologías.

El creciente número de genes que se han identificado augura un buen futuro para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Los genes identificados y las vías de los genes y las proteínas que ellos implican proporcionarán nuevos objetivos para nuevas armas terapéuticas. La genética psiquiátrica parece estar preparada para significativos avances en nuestro conocimiento y comprensión de las bases de la genética molecular de las enfermedades mentales.

Palabras claves: genética psiquiátrica; genes susceptibles; técnicas

Problema

La mayoría de trastornos psiquiátricos son rasgos genéticos complejos que implican tanto a la genética como a los factores de riesgo ambientales. Aunque las técnicas genéticas han sido muy exitosas en la identificación de las bases genéticas y moleculares de trastornos raros de un gen único (Mendeliano) estas técnicas han sido lentas en determinar las bases de trastornos complejos (no-Mendelianos) tales como las enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, con los recientes avances tecnológicos y un aumento de los recursos genéticos disponibles públicamente (por ejemplo el Proyecto Genoma Humano [HGP]), recientemente se han identificado diversos genes susceptibles a enfermedades psiquiátricas. La genética psiquiátrica parece estar preparada para significativos avances en nuestro conocimiento y comprensión de las bases de la genética molecular de las enfermedades mentales.

Al final de cada año, los miembros de Noticias y de Editorial de Science votan para decidir que avances científicos hechos aquel año merecen el reconocimiento de "Avance del año". En diciembre del 2003 el principal "Avance" en ciencias de la vida fue "genes de la enfermedad mental y trastornos del comportamiento"^{1,2} Este premio fue en reconocimiento del excitante reciente descubrimiento de que diversos genes confieren riesgo de varias enfermedades mentales y funciones mentales relacionadas. Estas incluían la asociación reportada entre el gen transportador de serotonina y la depresión³, entre el gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) y la esquizofrenia^{4,5} y entre el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la memoria y la función hipocámpica.⁶ Informes adicionales recientes han identificado otros varios genes que parecen conferir un riesgo moderado de esquizofrenia. Estos incluyen el gen neuregulin 1 (NRG1) identificado por deCode Genetics, una compañía que está intentando identificar las bases genéticas de las enfermedades comunes en Islandia.⁷ Otros genes incluyen DISC1, DISC2, G72, y DTNBP18,9,10. Algunas de estas asociaciones genéticas han sido reafirmadas por estudios de seguimiento, aunque otras no lo han sido y pueden suponer falsos positivos. Sin embargo, tras muchos años de esfuerzos

Artículo publicado en la revista Eur Psychiatry Clin Neurosci (2005)

infructuosos, estos informes recientes indican que las labores de los investigadores en psiquiatría genética están empezando a mostrar resultados excitantes, con asociaciones reales y reproducibles de genes y trastornos de comportamiento. La identificación de estos genes susceptibles comporta una gran esperanza, siendo ahora un objetivo mucho más realista y tangible el desenredo de las bases moleculares y bioquímicas de algunas patologías. El creciente número de genes que se han identificado augura un buen futuro para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Los genes identificados y las vías de los genes y las proteínas que ellos implican proporcionarán nuevos objetivos potenciales para nuevas armas terapéuticas.

Muchos de los avances en las técnicas de descubrimiento de genes y el incremento de los recursos disponibles son adaptados rápidamente por los investigadores y aplicados al complejo problema de identificar genes susceptibles para las enfermedades mentales. Quizás el avance aislado más importante hasta la fecha sea el Proyecto Genoma Humano y todo lo que ha surgido de la vasta cantidad de información que este esfuerzo ha proporcionado. En este contexto este artículo pretende revisar las estrategias para la identificación de genes que están siendo aplicadas por los genetistas moleculares en sus esfuerzos por conocer las bases genéticas de las enfermedades mentales.

Revisión de las técnicas para la identificación de la susceptibilidad genética

Para identificar los genes de rasgos complejos se han desarrollado diversas estrategias, que pueden usarse solas o en combinación dependiendo de los recursos disponibles. Estas se describen aquí, incluyendo un comentario sobre sus ventajas y desventajas.

Anormalidades citogenéticas

Quizás la manera más directa de identificar un gen candidato a la susceptibilidad para un rasgo complejo es por medio de la identificación de una anomalía cromosómica que trastoca uno o más genes. Desafortunadamente, esta raramente se encuentra. Sin embargo, un ejemplo reciente indica que esta estrategia no debe descartarse. St. Clair y col.¹¹ identificaron originalmente una translocación balanceada entre los cromosomas 1 y 11 (t(1;11)(q43;q21) en una familia que incluía 23 casos de trastornos mentales y/o de comportamiento. En particular, la translocación se asociaba más significativamente con los miembros de la familia con esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, depresión mayor recurrente, conducta adolescente y trastornos emocionales. Diez años más tarde, Millar y col.⁸ informaron de la secuencia de breakpoint para esta translocación

en los cromosomas 1 y 11. No se vieron genes traslocados en el breakpoint del cromosoma 11; sin embargo, dos genes estaban traslocados en el breakpoint del cromosoma 1. Consecuentemente se llamó a estos genes "Trastocados en esquizofrenia 1 y 2" (DISC1 y DISC2). Debido a sus trastornos DISC1 y DISC2 son ahora dos candidatos principales como genes susceptibles para la esquizofrenia y se están realizando estudios para determinar si hay base para esta idea.

Otro ejemplo reciente es la identificación de una inversión pericéntrica del cromosoma 3 (46N inv (3)(p14q21) en un niño con una moderada discapacidad intelectual así como con trastorno severo de la conducta.¹² Esta anomalía citogenética se encontró posteriormente en otros miembros de la familia del chico que tenían problemas de desarrollo-conductuales. Aunque hasta la fecha no se ha detectado ningún gen, los genes situados en los breakpoints cromosómicos o cercanos son candidatos para su intervención en la inteligencia y/o el comportamiento.

Análisis de ligamiento y clonación posicional

La clonación posicional es una estrategia para la identificación de enfermedades genéticas que localiza al gen responsable basándose únicamente en su posición cromosómica. Se utiliza el análisis de ligamiento (linkage analysis) para identificar y estrechar un intervalo que alberga un gen enfermo en un cromosoma particular, tras la cual las transcripciones dentro del intervalo son identificadas e investigadas sobre su papel patogénico en la enfermedad en cuestión. Esta estrategia no requiere información funcional y se usa cuando la enfermedad biológica subyacente es desconocida o pobremente conocida. La clonación posicional se ha usado extensamente para identificar los genes de las enfermedades subyacentes a los trastornos Mendelianos (de un único gen). Pos supuesto, desde que se identificó el primer gen enfermo por clonación posicional en 1986 (enfermedad granulomatosa crónica unida al X)¹³ se han detectado con esta estrategia cientos de genes mendelianos enfermos.¹⁴ Sin embargo, ha sido solo en los años recientes en los que las técnicas de clonación posicional se han aplicado también a la búsqueda de genes que subyacen a los rasgos no mendelianos, tales como los trastornos psiquiátricos. Esto ha ocurrido principalmente como consecuencia directa de los resultados del HGP. El progreso en el mapeo genético, el mapeo físico y las tecnologías cazadoras de genes que se han derivado del HGP ha visto aumentar el uso de la clonación posicional como una estrategia de búsqueda para identificar genes enfermos de rasgos complejos.

El análisis de ligamiento es el primer paso del proceso de clonación posicional. Si un marcador genético de un locus en un cromosoma está lo suficientemente cerca de un gen implicado en la etiología de la enferme-

dad, entonces debería existir ligamiento genético entre el marcador y el gen en cuestión. El análisis de ligamiento usa marcadores polimórficos de ADN y sus correspondientes mapas genéticos para localizar un locus de enfermedad. Los polimorfismos multialélicos en tándem cortos de la repetición (microsatélites) han demostrado ser marcadores de ADN informativos y fáciles de tipar (genotipo) para el análisis de ligamiento ya que pueden ser eficientemente analizados utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estos marcadores polimórficos de ADN se analizan en familias con la enfermedad. En el caso de rasgos genéticos complejos estas familias pueden darse tanto en forma de linaje extendido como de pares sib.

El análisis de ligamiento sigue la transmisión de los alelos marcadores en las familias para identificar aquellos alelos que se cosegregan con la enfermedad. Para los trastornos complejos, las regiones cromosómicas que albergan la un gen de la enfermedad mostrarán una mayor incidencia de la esperada de alelos compartidos entre los individuos afectados en una familia. Se realiza una evaluación estadística para determinar la verosimilitud o la probabilidad de que la enfermedad y los alelos marcadores particulares muestren ligamiento. Este análisis se basa en eventos de recombinación meiótica para localizar las regiones cromosómicas que albergan estos genes de la enfermedad. Los estudios de seguimiento con marcadores adicionales pueden redefinir estas regiones cromosómicas. Cuando diversos marcadores de una región candidata muestran ligamiento con la enfermedad, puede ser posible determinar la fase de ligamiento para aquel segmento cromosómico. Estas particulares combinaciones cromosómicas de alelos se conocen como haplotipos. Los haplotipos pueden verse como una unidad única de transmisión similar a un alelo. Por tanto llega a ser posible trazar regiones cromosómicas a través de linajes sin perder sus identidades. El análisis de haplotipos es particularmente útil para determinar las recombinaciones fronterizas observando el mínimo haplotipo que se segrega con la enfermedad.

Los ejemplos de análisis de ligamiento para rasgos complejos que se han reproducido con éxito incluyen la identificación de regiones en los cromosomas 6 y 8 que muestran ligamiento con la esquizofrenia. Wan y col.15 y Straub y col.16 describieron inicialmente los resultados del análisis de ligamiento en 186 y 256 familias respectivamente, que mostraron evidencia de ligamiento de un segmento de cromosoma 6 (6p24-p22) con la esquizofrenia. El apoyo para esta susceptibilidad de locus lo proporcionaron los seguimientos de los estudios de ligamiento de Moises y col.17, Maziade y col.18, Lindholm y col.19, Schwab y col.20 y un análisis multicéntrico.²¹ Un segmento de cromosoma 8

(8p21-22) había sido implicado de forma similar por análisis de ligamiento como albergue de un gen susceptible de esquizofrenia. Bloun y col.22 reportaron los resultados de un análisis de ligamiento en 54 linajes múltiplex que implicaban esta región. El seguimiento de los estudios de ligamiento de Gurling y col.23, Kendler y col.24, un análisis multicéntrico²¹, y de Stefansson y col.7 proporcionaron todos apoyo para la presencia de gen de riesgo para la esquizofrenia en esta región del cromosoma 8. Lewis y col.25 realizaron un metaanálisis de estos análisis de ligamiento combinados el cual proporcionó fuerte evidencia de la presencia de genes susceptibles para la esquizofrenia en ambas regiones de los cromosomas 6 y 8.

Nuestro grupo también ha usado satisfactoriamente el análisis de ligamiento para identificar un segmento del cromosoma 4 (4q35) que alberga el gen susceptible para trastorno bipolar. Nosotros reportamos inicialmente la susceptibilidad para un nuevo trastorno bipolar de un locus en el cromosoma 4q35 tras un análisis de ligamiento en un gran linaje bipolar.²⁶ El análisis se extendió posteriormente a nuestra cohorte de 55 linajes bipolares multigeneracionales y la evidencia de ligamiento para el cromosoma 4q35 se estrechó significativamente. Los análisis de haplotipos nos permitieron definir un intervalo candidato de 5Mb extendiéndose a los telómeros del cromosoma 4q35.²⁷ Otros grupos han publicado de forma independiente soporte para esta región incluyendo los estudios de ligamiento del NIMH (NIH)²⁸, de la Universidad de Stanford y de la Universidad John Hopkins.^{29,30}

Una vez identificados, se investigan estos segmentos cromosómicos ligados para identificar los genes que contienen. En el caso de rasgos complejos, estas regiones son típicamente grandes y pueden contener de decenas a centenas de genes, muchos de los cuales requieren pruebas para las variaciones de secuencias que se asocian con la enfermedad. La mayoría de los genes también tienen múltiples transcripciones alternadas que codifican varias isoformas de proteínas y estas transcripciones alternadas también precisan identificación y cribaje. La identificación de todos los genes en una región candidata es una enorme tarea, pero que la facilitan los proyectos de anotación de secuencias de un amplio genoma que se han derivado del HGP, incluyendo el UCSC's Genome Browser; el Sanger's Ensembl y el NCBI's Mapviewer (<http://genome.ucsc.edu/>; <http://www.ensembl.org/>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Un ejemplo de identificación genética en una región cromosómica ligada es nuestro propio estudio del locus para la susceptibilidad bipolar en el cromosoma 4q35.³² Este mapa incluye 22 genes y proporciona una colección de genes candidatos

para la investigación de una asociación patológica con el trastorno bipolar.

Aunque algunas variaciones de secuencias no producen verdaderos cambios biológicos en individuos, otras variantes predisponen a los sujetos a la enfermedad y/o influyen en sus respuestas a los tratamientos farmacológicos. La hipótesis más ampliamente aceptada para las bases moleculares de los rasgos complejos es la hipótesis de enfermedad común / variante común (CDCV)^{33, 34 35}. La hipótesis CDCV propone que hay un número limitado de alelos relativamente frecuentes y que cada uno confiere un modesto riesgo de susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, identificar y probar todas las variaciones de secuencias en los genes de una región candidato es una tarea enorme. En el caso de los rasgos genéticos complejos, la identificación del polimorfismo de un único nucleótido (SNP) es ayudada de otra fuente que se deriva del HGP, llamada la base de datos SNP (dbSNP) que cataloga SNPs identificados de poblaciones de todo el mundo. Sin embargo, testar esos SNP es otro reto ya que probablemente muchos SNP no tienen efecto biológico. Aunque un SNP testado puede mostrar una incidencia mayor de la esperada entre los miembros afectados de una familia, este SNP testado puede estar simplemente ligado a la variación causante. El efecto biológico de un SNP puede ser sutil y una locación del SNP puede proporcionar poca indicación de su efecto funcional. Por tanto, no es realista realizar ensayos funcionales para determinar las consecuencias biológicas directas de los cientos de SNPs identificados típicamente en una región cromosómica ligada. Sin embargo, determinar si un SNP tiene importancia biológica puede conseguirse por otra vía, conocida como análisis de asociación.

Análisis de asociación

Dos alelos ligados en el mismo cromosoma se continuarán transmitiendo juntos en cada meiosis hasta el momento en que se crucen entre ellos. Entonces se distribuirán en gametos distintos y se asociarán independientemente. Esta asociación aleatoria ocurrirá rápidamente a menos de que los dos loci sean muy lentos, necesitando quizás cientos de generaciones o más. Esta asociación no aleatoria de alelos en un loci ligado se denomina desequilibrio de ligamiento (LD)

Los estudios de asociación buscan correlaciones de marcador de enfermedad mediante el test para LD en un nivel de población. Esto implica mirar las asociaciones entre alelos o haplotipos marcadores particulares y una enfermedad, en individuos no emparentados. Esta asociación puede existir si la enfermedad en estos individuos, aparentemente no emparentados, ha surgido de una mutación fundacional ancestral común. Como la LD solo ocurre entre loci muy estrechamente ligados,

esta estrategia solo es potente cuando los marcadores están particularmente cercanos a un locus de la enfermedad, típicamente alejados menos que algunos pares de kilobase. Consecuentemente, el análisis de LD es más eficaz en mapas genéticos de escala fina. En esencia, estos estudios testan la asociación de un alelo marcador o genotipo en una muestra de individuos afectados no emparentados (casos) con la frecuencia en una muestra de individuos no afectados (controles). Tradicionalmente, las asociaciones entre los loci se testan estadísticamente mediante la prueba exacta de Fisher y el test de la Chi cuadrado^{36,37} aunque también se han descrito otros test.³⁸ Alternativamente, se estudian conjuntamente una cohorte de casos no emparentados con sus padres (típicamente padres-probando tríos), en lo que se conoce como análisis de asociación basado en la familia. En resumen, se determina la transmisión de los alelos SNP de padres heterocigotos a descendientes afectados y se analiza la cohorte completa para establecer si algún alelo está sobre transmitido. Si no hay ligamiento, la transmisión de cada alelo de los padres a los descendientes afectados debería ser igual. Si hay ligamiento y asociación, entonces uno de los alelos estaría con más probabilidad en el cromosoma con el alelo susceptible a la enfermedad y se heredarían juntos en más del 50% de las ocasiones. Estas asociaciones basadas en la familia se testan tradicionalmente usando el test de desequilibrio de transmisión (TDT)³⁹

El análisis de asociación tiene mayor poder para detectar alelos de riesgo de enfermedad menor o moderada que el análisis de ligamiento⁴⁰. Por tanto, no es sorprendente que el número de estudios de asociación para identificar loci genéticos para rasgos complejos se haya incrementado rápidamente en la última década.⁴¹ Además, el reclutamiento de grandes números de individuos afectados no emparentados es una tarea más fácil que identificar y coleccionar grandes números de linajes multigeneracionales que incluyan número suficiente de individuos afectados por análisis de ligamiento. Sin embargo, el análisis de asociación viene con sus propios retos. Dado que LD solo alcanza distancias cortas, se requiere que sean genotipados muchos más marcadores polimórficos que los necesarios para el análisis de ligamiento. Los polimorfismos nucleótidos únicos se usan más típicamente en los análisis de asociación ya que son los polimorfismos más frecuentes en el genoma y son relativamente sencillos de analizar. El análisis de asociación ha llegado a ser el pilar del análisis genético en los rasgos complejos a medida que ha crecido la dbSNP, que han mejorado las técnicas genotípicas de alta cantidad y los mapas de LD han llegado a estar públicamente disponibles. En particular, el Proyecto Internacional de Mapeo de Haplotipo (HapMap) ha contribuido significativamente a la satisfacción y resolución de mapas LD disponibles

públicamente. El proyecto HapMap aspira a catalogar los SNPs humanos, incluyendo su localización y como se distribuyen entre los individuos en las poblaciones y entre las poblaciones del mundo⁴². Esta información se está haciendo públicamente disponible con el propósito de proveer a los investigadores con datos para ser usados en ligar los SNPs al riesgo de enfermedades específicas.

Las estrategias para el análisis de asociación pueden variar desde test directos (basados en genes) para asociaciones de SNPs localizados en los genes candidatos, a test indirectos para asociación de múltiples SNPs distribuidos a alta densidad a lo largo de un segmento cromosómico completo o el genoma completo. La estrategia directa basada en genes es poderosa ya que captura todas las variaciones potenciales de conferir riesgo.⁴³ Sin embargo, la estrategia indirecta también es atractiva ya que no requiere el proceso de consumo de tiempo de identificación y caracterización de los genes y los SNPs.

Estudios de asociación de candidatos posicionales

Los test basados en genes de asociación directa pueden aplicarse siguiendo al análisis de ligamiento en un proceso conocido como estudios de asociación de candidatos posicionales. En este caso, el análisis de ligamiento ha identificado previamente una región cromosómica y se han encontrado los genes de esa región. Los SNPs basados en la población en aquellos genes son identificados y analizados posteriormente entre una cohorte de casos no emparentados e individuos control. Esta estrategia tiene el beneficio de limitar el número de genes a ser cribados. Además, los genes pueden priorizarse para la investigación en base a sus expresiones en los tejidos afectados por la enfermedad o por sus funciones biológicas conocidas o inferidas.

Uno de los mejores ejemplos del éxito de la estrategia de asociación de candidatos posicionales fue el descubrimiento de APOE como un gen susceptible al inicio tardío de la enfermedad de Alzheimer. El análisis de ligamiento tradicional identificó inicialmente una región en el cromosoma 19 como albergue de un gen susceptible a Alzheimer⁴⁴. El posterior análisis de ligamiento del gen candidato APOE localizado en la región del cromosoma 19 identificó el alelo de riesgo APOE-445. Se estima que la proporción de pacientes con demencia que es atribuible al APOE-4 es del 20%⁴⁶.

Otros ejemplos incluyen los estudios de asociación de genes candidatos de las regiones en el cromosoma 6 y 8 que estaban implicadas en la esquizofrenia tras el análisis de ligamiento. Straub y col.¹⁰ reportaron recientemente la evidencia de una asociación de asociación basado en la familia que reforzaba al disbindin (DTNBP1) como un gen susceptible a esquizofrenia en la región

implicada en el cromosoma 6p22.3. Stefansson y col.⁷ también presentaron evidencia de que NRG1 es un gen candidato a esquizofrenia en la región implicada en el cromosoma 8p21-22. Ambos genes son actualmente sujeto de estudios de seguimiento para determinar si sus implicaciones en la esquizofrenia pueden ser apoyadas por otras cohortes de pacientes.

Estudios funcionales de asociación de candidatos

Una alternativa a la selección de genes candidatos dirigidos por ligamiento por análisis de asociación es la estrategia de genes candidatos funcionales o biológicos. No es necesario el conocimiento de la localización cromosómica del gen. La selección de genes candidatos funcionales requiere generalmente una comprensión funcional, o al menos un conocimiento mínimo del defecto bioquímico subyacente a la enfermedad. Con este conocimiento los investigadores pueden identificar los genes que consideran que probablemente están implicados en la etiología de la enfermedad. Entonces se identifican en estos genes los SNPs basados en la población y posteriormente se analizan para asociación con la enfermedad entre una cohorte de casos no emparentados e individuos control.

Un ejemplo de la estrategia de asociación funcional de candidatos es el ligamiento reportado entre genes del sistema serotoninérgico y trastorno del estado de ánimo. El sistema serotoninérgico está implicado en la regulación del estado de ánimo, las respuestas ansiosas y el comportamiento agresivo. La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor, la concentración de la cual determina la actividad funcional del transportador de la serotonina (5-HTT). El transportador de serotonina es una diana conocida de los fármacos antidepresivos y considerado, por tanto, como candidato funcional para estudios de asociación. Los estudios iniciales de asociación del gen codificador del 5-HTT mostraron un tenue ligamiento con la depresión. Sin embargo, estudios recientes han identificado que un alelo del gen 5-HTT confiere un incremento del riesgo para depresión solo en interacción con eventos vitales estresantes.³ Se observó que aquellos que sufrieron la pérdida de un familiar, rechazo amoroso o pérdida del trabajo tenían una probabilidad significativamente mayor de tener depresión si eran portadores del particular alelo de riesgo del 5-HTT. Estudios posteriores han confirmado este ligamiento mostrando que el alelo de riesgo 5-HTT modula la respuesta mental y física a los estresantes sociales y la carga de la enfermedad crónica.⁴⁷ La implicación del alelo de riesgo 5-HTT es un ejemplo de la importante interacción que puede ocurrir entre el genotipo y el entorno en la susceptibilidad a varios trastornos psiquiátricos.

Análisis de asociación indirecta

El análisis de asociación indirecta se basa en una cobertura altamente densa de SNPS a lo largo de una región cromosómica o incluso de todo el genoma para detectar LD con una secuencia causante de variación, si no la propia variación causante. Esta estrategia no difiere entre el SNPS basado en los genes y no basado en los genes. La estrategia indirecta está ayudada por la existencia de regiones LD definibles en el genoma. Los estudios de toda la estructura genómica y la extensión de LD ha indicado que el LD que existe a lo largo de los cromosomas puede romperse en series de discretos bloques.^{48,49,50} Los genes pueden caer completamente en un bloque LD o pueden abarcar múltiples bloques. No es necesario genotipar cada SNP que hay en cada bloque LD. Por el contrario, los SNPs representantes pueden ser seleccionados y designados como haplotipo etiquetado (tagSNPs)^{51,52}. Así, se requieren menos SNPs que los predichos originalmente para identificar la mayoría de la variación genética a lo largo de un cromosoma. Esto tiene una particular importancia para los estudios de asociación de SNP de genoma completo, que requieren estrategias masivas de genotipificación de alto rendimiento las cuales han probado ser prohibitivamente costosas con las tecnologías actuales para estudios de asociación de gran escala.

Los estudios de asociación de genoma completo usando tagSNPS requerirán mapas de asociación de genoma completo. Establecer estos mapas es el objetivo del Proyecto HapMap y se espera que se libere a corto plazo la primera generación de mapa de asociación de genoma completo. Esto definirá un conjunto no excesivo de tagSNPs que cubren el genoma completo. Sin embargo, el conjunto óptimo de tagSNPs no será necesariamente el mismo para todos los estudios de asociación a causa de las diferencias en el esperado efecto de tamaño del alelo de riesgo y la diversidad genética del estudio de población.³³ El coste también continuará siendo un factor importante hasta que el avance de genotipificación de los SNPs requeridos para cubrir razonablemente todo el genoma varíen ampliamente. El proyecto HapMap tiene como objetivo genotipar por lo menos 600.000 SNPs para definir los patrones LD a lo largo del genoma. El número de SNPS necesarios requeridos para alcanzar una probabilidad razonable de identificar el alelo de riesgo común se estima entre 200.000 y 1 millón.^{42,54} Aparte del coste, un genoma de esta magnitud representa un problema estadístico enorme en relación con la prueba múltiple. Solo aquellos alelos de riesgo con los efectos más fuertes alcanzarán significación estadística.⁵³

No se han descrito ejemplos de análisis de asociación de genoma completo de rasgos complejos de la magnitud descrita anteriormente. Estos estudios esperan la liberación de detallados mapas de asociación de genoma completo. Sin embargo, se publicó recientemente una imagen de genoma completo de una enfermedad compleja que comparaba directamente SNPs con microsatélites⁵⁵. El estudio implicó una imagen de genoma completo de 157 familias con artritis reumatoide usando 11 245 SNPs. El análisis SNPs detectó la mayor susceptibilidad para la artritis reumatoide del locus HLA-DRB1, en el cromosoma 6p21 un resultado que era consistente con sus imágenes microsatélites de ligamiento.

Para aliviar el problema asociado con los análisis indirecto del genoma completo, se ha propuesto que la estrategia de asociación directa se aplique a los estudios de asociación de genoma completo.¹⁴ Estas propuestas abogan por usar solo la codificación SNPs (cSNPs) que yacen en los genes y sugieren que son necesarios entre 50.000 y 100.000 de tales SNPs para la cobertura de todo el genoma.⁵⁶ Sin embargo, aún no hay un gran esfuerzo público de gran escala para identificar una detallada colección de cSNPs para análisis de genoma completo de rasgos complejos.

Conclusión

Las técnicas para el análisis genético de trastornos complejos frecuentes están establecidas y necesitan ser mejorados. Los recursos públicos para el análisis genético de trastornos complejos están comenzando a prosperar. En conjunto, estas herramientas han empezado a dar sus frutos en la obtención de las bases moleculares de los trastornos psiquiátricos. Hasta la fecha, se ha identificado un goteo de genes y solo el tiempo dirá este goteo conduce a una inundación. Se ha aprendido mucho de la experiencia de las estrategias de identificación de genes para trastornos Mendelianos raros. Desde una perspectiva de la población sana, la identificación de alelos de riesgo moderado de trastornos complejos comunes será de muchísima importancia. Una vez identificados, surgirán nuevos desafíos incluyendo la obtención de interacciones gen-gen y entorno-gen. Sin embargo, los genes y las vías que se identificarán conducirán a un diagnóstico mejorado y a pruebas pronósticas y ofrece dianas para nuevos fármacos terapéuticos.

La bibliografía está a disposición del lector en la dirección de correo electrónico: lydiazuloga@telefonica.net