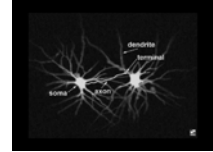


## De la genética a la clínica en los trastornos psiquiátricos: factores de vulnerabilidad/protección

Unidad de Trastornos Adictivos  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Universitario 12 de octubre  
Madrid  
2004

## Enfermedades psiquiátricas, comportamiento y genes

1. "Los genes alterados, por sí solos, no explican todas las variantes de la enfermedad mental. Los factores sociales y del desarrollo contribuyen de forma importante..."



2. "...Las alteraciones en la expresión genética inducidas por el aprendizaje, originan cambios en los patrones de conexión neuronal..."

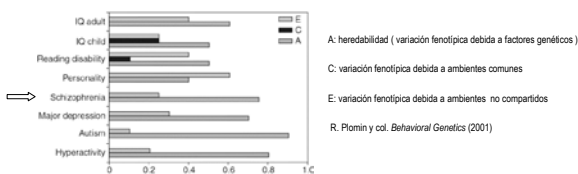
3. "...La psicoterapia y la intervención psicosocial (que ocasionan cambios a largo plazo en el pensamiento y comportamiento) afectan la expresión genética, ya que producen modificaciones de las conexiones sinápticas, así como cambios estructurales en los patrones anatómicos de interconexión de las vías neurales..."

Complejidad de los caracteres relacionados con el pensamiento y la conducta  
La plasticidad neuronal como respuesta al medio ambiente

Kandel E. A New Intellectual Framework for Psychiatry, American Journal of Psychiatry 1998 April; 155(4): 457-469

## Heredabilidad (h<sup>2</sup>)

Proporción de la varianza para un rasgo en la población que se debe a factores genéticos



1. Índice de recurrencia
2. Concordancia clínica gemelos monozygóticos y dizigóticos
3. Estudios de adopción

## Herencia y alcoholismo

- Los familiares cercanos de alcohólicos tienen un riesgo triple o cuádruple  
» Cotton, 1979; Goodwin, 1988
- Hay mayor concordancia en gemelos monozygóticos que en dizigóticos.  
» Schuckit, 1981
- Niños adoptados de padres biológicos con alcoholismo, tienen un riesgo cuatro veces mayor.  
» Goodwin et al, 1973 y 1975

## Herencia y abuso de drogas

- Estudios familiares
  - mayores tasas de trastornos por uso de drogas entre familiares de adictos.
  - mayores tasas de depresión, personalidad antisocial y alcoholismo
  - mayores tasas de familiares con trastornos por uso de drogas entre adictos a opiáceos  
- Rounsaville et al, 1991; Merikangas et al, 1998
- Estudios de gemelos
  - Mayor concordancia entre gemelos monozygóticos  
- Grove et al, 1990
  - Mayor concordancia para varones  
- Pickens et al, 1991
  - Mayor heredabilidad para el caso de los opiáceos, y menor para el cannabis  
- Golberg et al, 1993; Tsuang et al, 1998; Kendler et al, 1999
- Estudios de adopción
  - correlación significativa con alcoholismo en el padre biológico
  - no correlación con alcoholismo en el padre adoptivo.  
- Cadoret et al, 1986 y 1995

## Factores hereditarios en TDAH

- Importante asociación familiar compatible con un modelo autosómico dominante con alta penetrancia, y mayor componente hereditario en mujeres (Faraone et al, 1992)
- Mayor frecuencia de TDAH en padres biológicos que en padres adoptivos de niños con TDAH (Cantwell 1972, Morrison y Stewart, 1973)
- Mayor concordancia en gemelos monozygóticos (51%) que en dizigóticos (33%)(Goodman y Stevenson, 1989)

## Factores hereditarios en psicopatía

- Asociación en familias y estudios de adopción (Cadoret et al, 1980, 1991)
- Mayor concordancia en gemelos monocigóticos (51%) que en dicigóticos (22%) (McGuffin y Gottesman, 1985)
- Mayor heredabilidad para el trastorno antisocial del adulto (Raine et al, 1995)
- Teoría de los dos umbrales: mayor heredabilidad en mujeres, mayor sensibilidad al ambiente (interno o externo) en hombres.

## Factores hereditarios en esquizofrenia

- Los familiares de primer grado tienen un riesgo entre 5 y 15 veces mayor
- Concordancia en gemelos monocigóticos triple que en dicigóticos
- Concordancia en estudios de adopción: Heredabilidad global del 89%

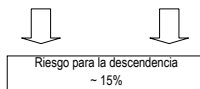
Los factores genéticos constituyen el riesgo mas importante para la esquizofrenia

- Kendler y Gruenberg, 1984
- Ingram y Ketty, 2000
- Cardno y Gottesman, 2000

### Valores de concordancia entre gemelos monocigóticos



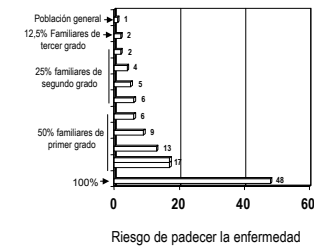
46% de los gemelos MZ presentan concordancia para esquizofrenia



*Kringlen and Cramer, 1989; Gottesman and Bertelsen, 1989*

El riesgo de esquizofrenia a lo largo de la vida se correlaciona con la proximidad genética a una paciente con esquizofrenia

### Genes compartidos



### Hipótesis actual:

En la etiología de la esquizofrenia intervienen múltiples genes con diferente contribución, que interaccionan entre ellos y con el medio ambiente



Vulnerabilidad a la enfermedad

La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo  
↓  
Anormalidades en las conexiones sinápticas

## Genética Molecular Humana

- Trastorno de Herencia Mendeliana: su presencia depende de un único gen (rasgo mendeliano)
- Trastorno de Herencia compleja: expresión depende de la contribución de muchos genes y su interacción con el ambiente
- Trastornos mitocondriales

## Genética Molecular de trastornos psiquiátricos

Excepción: Mutaciones en un único gen causan la enfermedad (esquizofrenia)

Múltiples genes, sus interrelaciones y el ambiente

Reto actual: Identificar las variantes alélicas de susceptibilidad



## Herencia Mendeliana o Monogénica

\*Caracteres cualitativos

\* Un solo gen con dos alelos

\* Dominancia-recesividad

OMIM  
Online Mendelian Inheritance in Man  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

NCBI Genes and disease Map

**Autosómica dominante**



**Autosómica recesiva**



**Ligada al cromosoma X dominante**



**Ligada al cromosoma X recesiva**



**Ligada al cromosoma Y**



## Complicaciones de la herencia mendeliana:

\*Heterogeneidad genética: un mismo fenotipo producido por cambios en diferentes genes

\*Penetrancia: frecuencia de expresión de un alelo

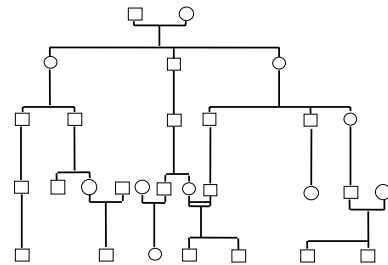
\*Expresividad variable: una mutación esta asociada a diferentes fenotipos

\*Genes modificadores: interacciones entre diferentes pares génicos

\*Influencia del medio ambiente

## Genética Molecular Humana de enfermedades monogénicas

En las enfermedades mendelianas el análisis genético comienza con el árbol genealógico



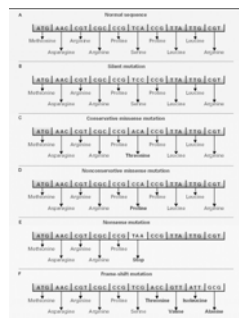
Búsqueda de mutaciones

## Mutaciones

Las mutaciones consisten en cambios en la secuencia del ADN

Tipos:

- \*Inserciones
- \*Deleciones
- \*Puntuales
- \*Reorganizaciones

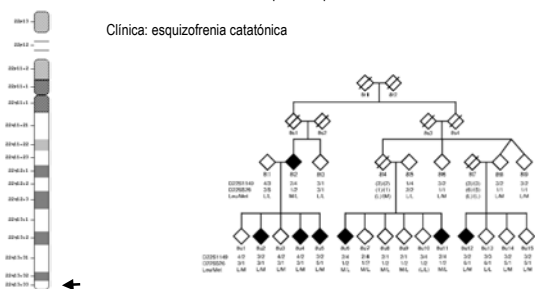


## WKL1

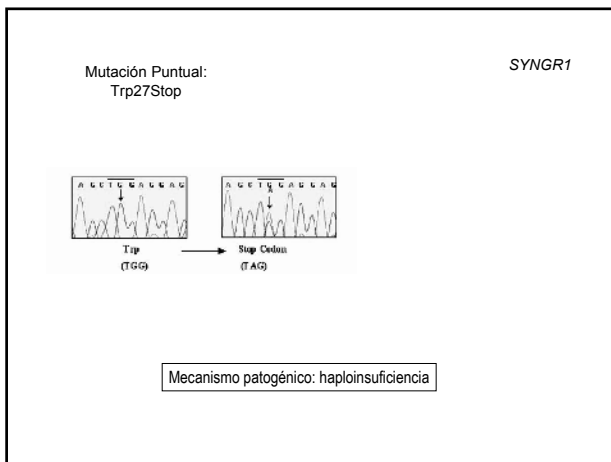
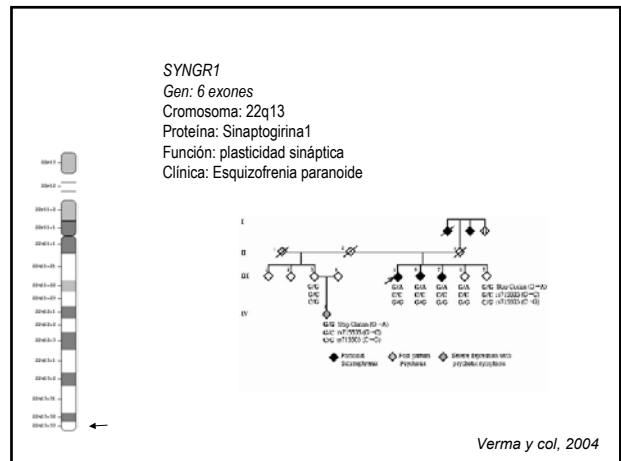
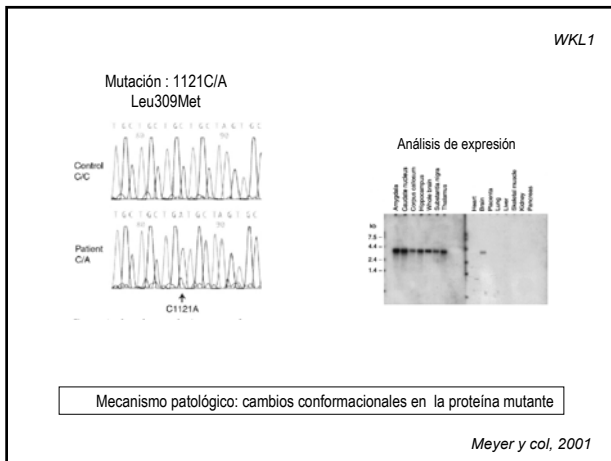
Gen: 12 exones (280 Kb)  
Cromosoma:22q13.33

Proteína nueva: canal iónico que se expresa en cerebro

Clínica: esquizofrenia catatónica



Meyer y col, 2001



**Anormalidades cromosómicas en esquizofrenia:**

Traslocación balanceada y recíproca (1:1) (q42;q14.3)  
Gen: *DISC1* y *DISC2*  
*DISC1* regulación del citoesqueleto (migración neuronal y transporte intracelular)  
*DISC1* interactúa con WKL1 ←

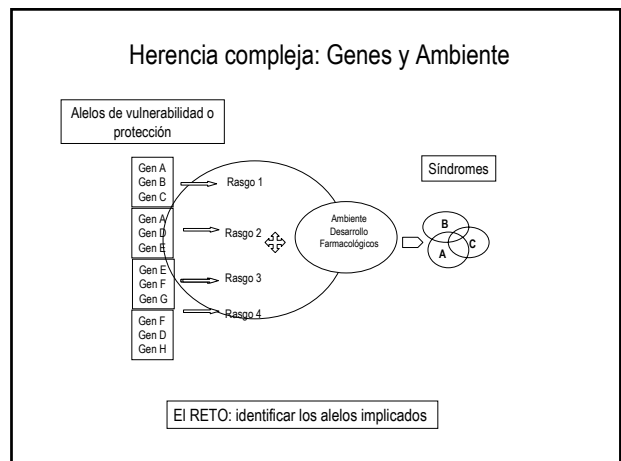
Microdelección del cromosoma 22q11 (2% de pacientes)  
Síndrome 22qDS asocia a esquizofrenia (25-30%)  
Gen: *COMT* codifica catecol-o metil-transferasa  
Ratones knock-out para *COMT*: aumento de dopamina solo en la corteza prefrontal

Esquizofrenia de herencia compleja

Múltiples genes con diferente contribución que determinan diferentes subtipos clínicos

La esquizofrenia podría ser un síndrome donde se solapan un conjunto de síntomas o síndromes

Los síntomas se relacionan con variaciones de alelos de susceptibilidad, que se combinan produciendo la varianza en el cuadro clínico



Estudios genéticos en familias con esquizofrenia

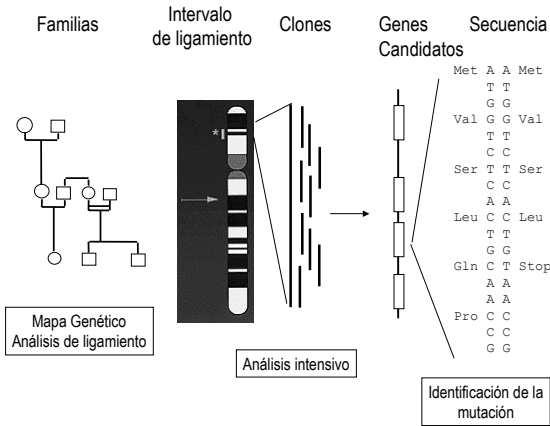
- Ligamiento genético:** determina regiones en el genoma que se transmiten con la enfermedad en familias afectadas. 1200 familias  
Resultados: evidencias de ligamiento con varios loci  
→ 2004: 6p24-22, 1q21-22 y 13q32-34
- Asociación genética:** determinar los alelos (variantes de un mismo gen) que son más o menos frecuentes en las poblaciones de pacientes cuando se comparan con población control sana.  
Requerimiento: Escoger regiones candidatas en el genoma

Estudio de ligamiento en familias :

El análisis de ligamiento permite identificar las regiones en el genoma que se transmiten con la enfermedad en familias con varios individuos afectados

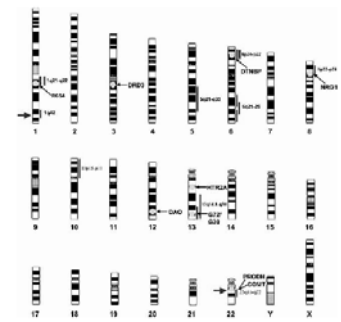


Loci de los genes implicados en la enfermedad



Resultados actuales de ligamiento genético:

- 1q21-22
- 6p24-22
- 13q32-34
- 8p21-22
- 6q21-25
- 22q11-12
- 5q21-q23
- 10p15-p11
- 1q42



Meta-análisis de 20 búsquedas genómicas:

*P<sub>max</sub>* and *P<sub>min</sub>* for bins with the Lowest Average Rank

BIN	MARKER/LOCUS LOCATION (Cyt)	CYTOGENETIC LOCATION	UNWEIGHTED ANALYSIS		WEIGHTED ANALYSIS		BOTH P VALUES <0.05		
			Rank	<i>P<sub>max</sub></i>	Rank	<i>P<sub>min</sub></i>			
2.5	101.6-128.4	1p12-q22.1	1	.0001	.0111	1	.0004	.0327	*
5.5	131.5-164.2	1q21.2-q34	4	.0139	.0765	2	.0032	.0491	*
3.2	32.4-43.1	1p21.3-p22.1	2	.0039	.0739	3	.0060	.0311	*
11.5	99.0-123.0	11q21.3-q24.1	3	.0075	.0543	4	.0060	.0003	*
6.1	0-32.6	1p30-p32.3	7	.0220	.0101	5	.0139	.0328	*
2.6	128.4-154.5	1q21.1-q23.3	8	.0240	.0042	6	.0230	.0448	*
1.6	142.2-170.8	1p13.3-q23.3	10	.0598	.1372	7	.0233	.0136	*
22.1	0-33.8	12p11-q12.3	9	.0420	.0413	8	.0310	.0216	*
8.2	27.4-55.0	1q22-q21.1	6	.0184	.0169	9	.0310	.0008	*
6.2	32.4-45.1	1q22.3-p21.1	13	.0817	.1288	10	.0330	.0024	*
20.2	21.2-47.5	10p12.3-p11	5	.0173	.0479	11	.0460	.0098	*
14.1	0-40.1	14p11-q11.1	21	.1559	.2514	12	.0470	.0043	*
16.2	32.1-47.6	16p11-q12.2	18	.1297	.2262	13	.0560	.0069	*
18.4	96.5-126.0	18q21.3-q11	15	.1020	.1841	14	.0650	.0103	*
10.1	0-29.2	10p11-p14	24	.1818	.2706	15	.0680	.0046	*
1.7	179.8-203.6	1q21.3-q11.1	11	.0662	.1283	16	.0820	.0142	*
15.3	52.8-85.6	15q21.3-q26.1	12	.0679	.0697	17	.0950	.0293	*
6.4	89.0-131.1	6q15-q23.2	27	.2048	.2592	18	.0980	.0177	*
17.3	63.4-94.0	17q21.31-q24.3	23	.1621	.1458	19	.1120	.0349	*

1q21-22, 6p24-22, 13q32-34

Lewis y col, 2003

El análisis de ligamiento de familias no ha permitido identificar los genes implicados en la esquizofrenia

- Herencia poligénica
- Baja contribución de cada gen

¿Como identificar los genes implicados en los loci de la esquizofrenia?

Estudio de genes candidatos en familias



Selección de genes candidatos

- a. Localización en las regiones de interés
- b. Conocimiento de los mecanismos fisiológicos y patológicos implicados

Estudios de Asociación



Análisis de polimorfismos

Los polimorfismos son variantes de un gen o alelos con frecuencia mayor del 1% en la población

Los polimorfismos son variaciones en el DNA

Las variaciones en el DNA se asocian a las variaciones biológicas



1. Cada persona tiene un genoma ligeramente diferente
2. Algunas diferencias alteran la función biológica

Algunos tipos de polimorfismos del genoma:

- 1.VNTRs o minisatélites: polialélicos
- 2.STRS o microsatélites: polialélicos, muy informativos, inestables
- 3.SNPs: bialélicos, muy frecuentes, estables

*DRD4*

Cromosoma 11p15.5

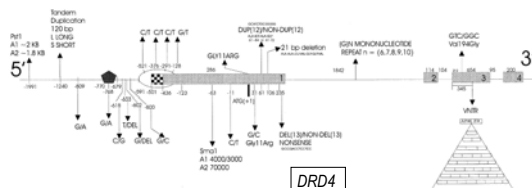
D4 en áreas límbicas implicadas en cognición y emoción

Polimorfismos: VNTR(48pb<sub>2-11</sub>) → 32 a 176 aa → capacidad de unión ligandos

SNP

microsatélites

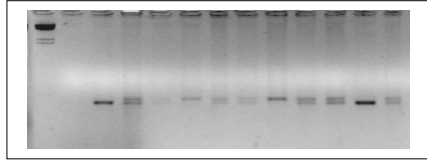
deleciones



Como podemos saber el genotipo

1. Reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR) de la región genómica que contiene polimorfismo
2. Análisis del producto amplificado
3. Análisis estadístico

## Receptor de Serotonina 5HTT



AGGAGCGTGTACTACCCAGGACGCATGCGAGGCCCCAC

Presencia o ausencia de 44 pb

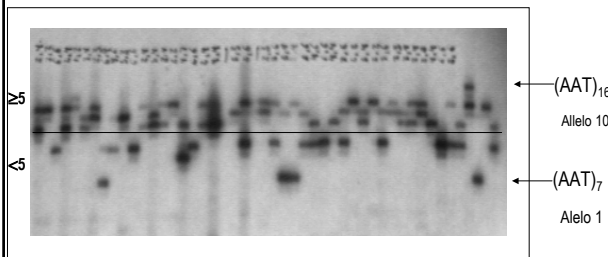
## Secuencia de la región que contiene el microsatélite AATn

```

tgggtggcag tgccctgtagt cccagctact cgggaggctg aaccaggaa gtggagggtg
cagtgagcca agatcatgcc attgcactcc agcctgggtg ttgcaggag actccgtctc
aaaaacaaca aacaacaaca cataaaaaag aatacatctc ggtgtgtgat gttccccttc
ctgtgtccat gttgttccat tgttcaattc ccacctatga gtgagaacat gcacacaccc
aacatggcac atgtatacat atgtaactaa cctgcatgtt gtgcaatgt accctaaac
ttaagtaata ataataataa taataataat ataataataa ataataataa taaagattac
acctcttcc cttaatggca gggtaacag aagcagcatt ttgtgacaca tgattgtgct
gggagaaggg tgaagaaaa aggaagatgg attcctttaa taagggtgta gtgctctttt
    
```

Tamaño del fragmento amplificado: ~270 pb

## Análisis del microsatélite (AAT)n de CNR1 en pacientes



Grupos definidos para el análisis estadístico:  
 1) alelos iguales o mayores que 5  
 2) alelos menores 5

Los pacientes alcohólicos con probable ADHD infantil presentan mayor proporción de alelos  $\geq 5$  para AATn

Genotipo	Muestra	Alelos		
		$\geq 5 \geq 5$	$\geq 5 < 5$	$< 5 < 5$
ADHD (-) n:60(56)		23(38,3)	27(45)	10(16,7)
Pacientes				
ADHD (+) n:47(44)		30(63,8)	16(34,1)	1(2,1)
Controles	n:92	36(39,1)	47(51,1)	9(9,8)

ADHD (-) indica ausencia de ADHD infantil y ADHD (+) presencia de este trastorno.  
 Todos los datos se presentan como número (%) de individuos. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando  $p < 0,05$ .  
 ADHD (+) vs. ADHD (-)  $\chi^2 = 9,955$ , DF=2,  $p=0,008$   
 ADHD (+) vs. controles  $\chi^2 = 8,525$ , DF=2,  $p=0,014$   
 ADHD (-) vs. controles  $\chi^2 = 1,659$ , DF=2,  $p=0,436$   
 alcohólicos vs. controles  $\chi^2 = 2,509$ , DF=2,  $p=0,285$

Ponce y col, 2003

## La asociación entre CNR1 y el subgrupo de pacientes con antecedentes de ADHD en la infancia es cuantitativa.

		Wurs n:107	Factor 1 (distúrbio emocional)	Factor 2 (trastorno del comportamiento)	Factor 3 (impulsividad)	Factor 4 (sensibilidad de atención)
Alelo de mayor tamaño en el genotipo	Correlación de Pearson	0.246	0.179	0.217	0.157	0.277
		0.011	0.065	0.025	0.105	0.004
TCI n:99		Búsqueda de novedades	Evitación del daño	Dependencia de recompensas	Cooperación	Autodirección
Alelo de mayor tamaño en el genotipo	Correlación de Pearson	0.308	0.072	-0.132	-0.133	-0.188
		0.002	0.480	0.194	0.189	0.062

## SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

Alelo 1 .... G A T C A C G A .....  
 Alelo 2 .... G A T A A C G A .....

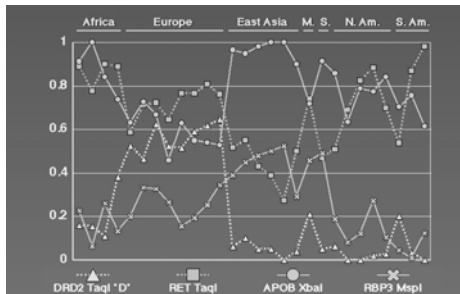


Definición:

Polimorfismo de un nucleótido en una posición genética específica en la cual dos o mas alelos alternativos están presentes en la población con una frecuencia mayor del 1%

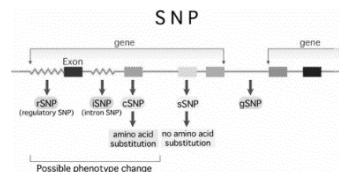
1. Marcador más abundante en el genoma: 1/1000 pb Mapa genómico: 1,42 millones de SNPs
2. Muy estable: adecuado para estudios de asociación alélica
3. Su análisis se puede automatizar

Selección de los SNPs apropiados para estudiar una población

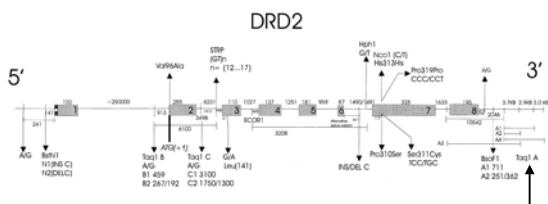


Clasificación de los SNPs

1. Si cambia el aminoácido  
Función de la proteína  
Estabilidad de la proteína
2. Si no cambia el aminoácido:  
Alterando la expresión  
Elemento del promotor  
Estructura del mRNA



Genotipado del polimorfismo TaqI A del gen del receptor 2 de la dopamina (DRD2)



Genotipado del polimorfismo TaqI A del gen del receptor D2 de la dopamina (DRD2)

Secuencia del fragmento amplificado

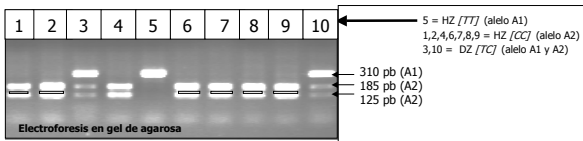
```
agccaccgctggccaagtgtctaaattccatcggctcctggttagaaccccc
agagtggccactgacggctcctccctctaggaagacatgatccctgttccgctgc
ggagggccagttgcaggggtgtgcagctcactcatcctggacgtccagtgggcgctg
cctgaccagcacttgagatggctgtgtgccctgagggcgccagggtggcggtgt
ccagccaccctgtgcggcggtggacatttgcgtgatgtctakgaggtgatgacactcag
```

SNP: C/T  
Diana del enzima: tcga  
Alelo 1 : tcga  
Alelo 2: ttga

El polimorfismo TaqI A del gen del receptor D2 de la dopamina (DRD2) se asocia a rasgos antisociales y al endofenotipo niveles de HVA en alcohólicos

Los alcohólicos portadores del alelo TaqI-A1 tienen niveles de HVA situados en rango alto de la normalidad (OR 2,22) Ponce y col 2004

El alelo TaqI-A1 aparece con mayor frecuencia en los alcohólicos Tipo 2 que en los controles (48,31% vs 28,17; p = 0,015) y que en alcohólicos tipo 1 (28,31%) Ponce y col 2003



No es suficiente el genotipado de un polimorfismo

Estudio de haplotipos:  
grupo de alelos que se transmiten juntos

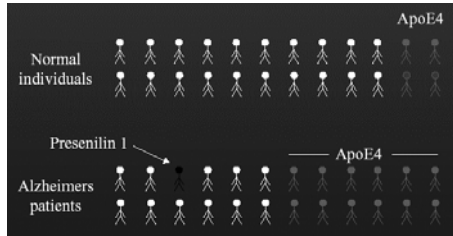
Los alelos de polimorfismos de un nucleótido (SNPs) que están cercanos:

-Están en desequilibrio de ligamiento  
Están fuertemente asociados (40 a 1000 Kb)

-Forman parte de un haplotipo:



Las variantes genéticas comunes tienen mayor impacto clínico y sobre las enfermedades complejas que los alelos raros y de baja penetrancia dominantes



### Estudios genéticos de asociación aplicados a enfermedades complejas

Estrategias:

**Directa:** Catálogo de todas las variantes comunes en regiones reguladoras y codificantes de los genes  
 Aplicación: a medio plazo (necesaria la identificación de todos los genes y sus variantes)

**Indirecta:** Estudio de ligamiento y/o asociación entre la enfermedad y polimorfismos repartidos por el genoma

### Estudios genéticos aplicados a enfermedades complejas

1. Compartición de alelos (IBD)
  - No se asume modelo de herencia
  - "Sib-pair analysis"
2. Estudios de asociación
  - No implican estudios familiares
3. TDT (transmission disequilibrium test):
  - test que mide en familias la transmisión de la asociación alélica

### Estrategia directa:

#### Selección de genes candidatos

\*Conocimiento de los mecanismos fisiológicos y patológicos implicados

\*Localización en las regiones de interés

Bases de datos de polimorfismos genéticos

National Center for Biotechnology Information  
 National Library of Medicine National Institutes of Health



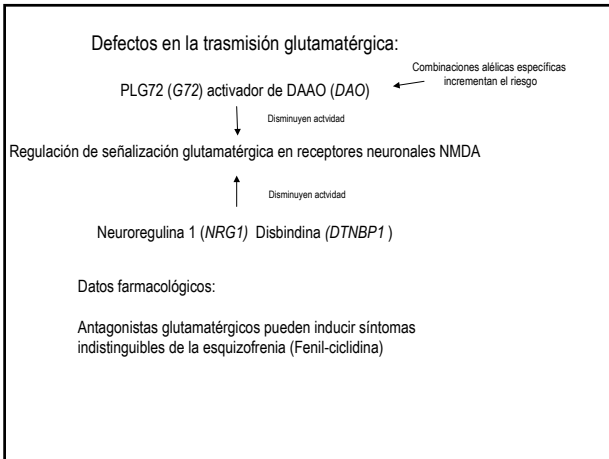
### Genes candidatos en la esquizofrenia

1. Genes implicados en la transmisión dopaminérgica (*DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, COMT, CCK*) y serotoninérgica
2. Sistemas glutamatérgico y GABAérgico
3. Neurodesarrollo y neuromodulación
4. Proteínas de la sinapsis

Gen ,locus

Proteína, función

Gen ,locus	Proteína, función
Straub y col, 2002 <i>DTNBP1</i> 6p24-22	Disbindina Regulador de receptores nicotínicos, NMDA (estructura de la sinapsis?)
Stefansson y col, 2002 <i>NRG1</i> 8p22-p21	Neuroregulina 1 proteína sináptica que regula expresión y regulación de receptores NMDA, de células gliales y mielinización
Chumakov y col, 2002 <i>G72</i> 13q32-34	PLG72 Activador del enzima D-amino ácido oxidasa (DAO)
Chumakov y col, 2002 <i>DAAO</i> 12q	DAO Modular a receptores glutamatérgicos a través de la oxidación de Serina Detoxificación
Mimicks y col, 2001 <i>RGS4</i> 1q21-q22	RGS4 acoplados a receptores a proteínas G aumentando respuesta a agonistas
Bray y col, 2003 <i>COMT</i> 22q-11-12	COMT Catabolismo de la dopamina



**Defectos en la transmisión dopaminérgica :**

RGS4. disminuido en cerebro de pacientes

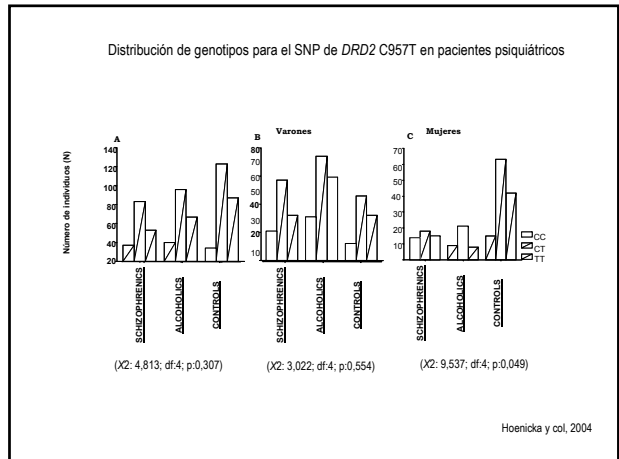
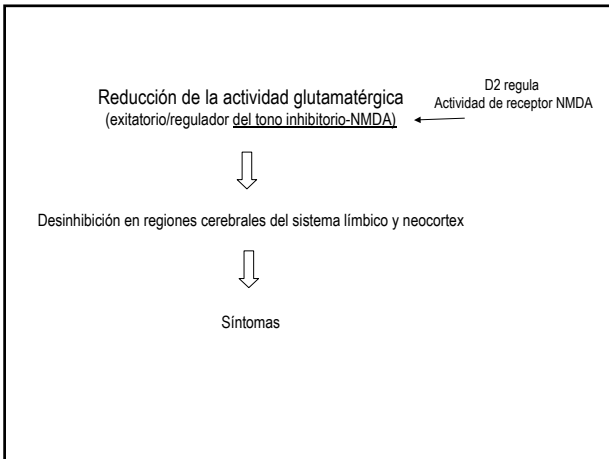
COMT: haplotipo con una expresión menor

Calcyon: aumento de esta proteína que estimula y regula la afinidad dopaminérgica del receptor D1 en la corteza prefrontal

Datos farmacológicos:

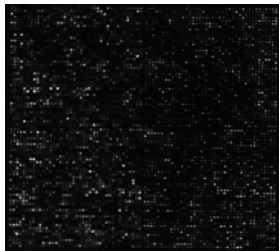
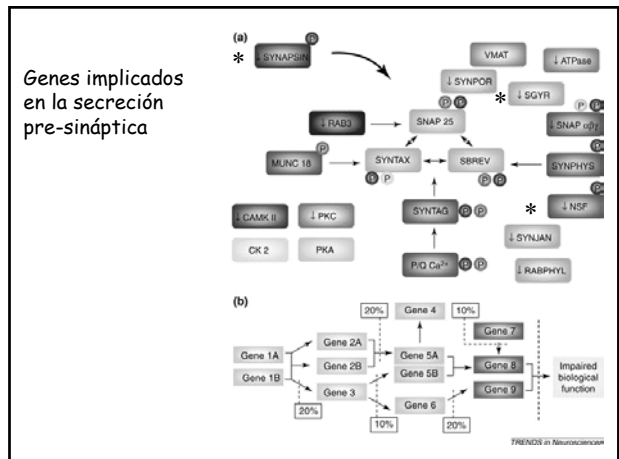
Antagonistas del receptor dopaminérgico D2 alivian los síntomas

Agonistas dopaminérgicos pueden provocarlos



**Identificación de nuevos genes**

- Estudios de expresión cuantitativa: Microarrays
- Estudios de proteínas Geles bidimensionales

Expresión de enfermedades complejas

Factores de riesgo genéticos implicados en las conductas adictivas:

- Vulnerabilidad
- Eficacia en el tratamiento

Factores genéticos:  
Pronóstico de respuesta farmacológica  
Toxicidad

Diseño de nuevos fármacos

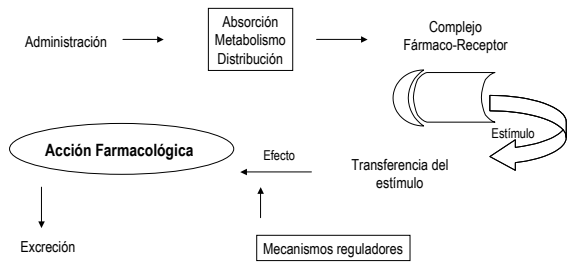


Medicina Personalizada: alta eficacia, bajo riesgo  
Reto: análisis molecular en la práctica médica  
Futuro: tratamiento farmacológico según genotipo



Farmacogenética y Farmacogenómica

### Cinética de un fármaco



Farmacogenética en la esquizofrenia:

Antipsicóticos típicos: haloperidol  
Respuesta: variable  
Reacción adversa: diskinesia tardía

Antipsicóticos atípicos: clozapina  
Respuesta: variable  
Reacción adversa: induce ganancia de peso

### Ensayos farmacogenéticos con Clozapina

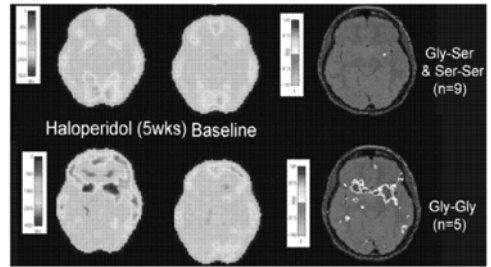
Gene Studied	Authors/Year (REF)	Result
Dopamine D <sub>2</sub> receptor (DRD2)	Arvanis et al. (1998) (94)	No significant association
	Shahik et al. (1995) (95)	No significant association
	Mulliken et al. (1998) (11)	No significant association
Dopamine D <sub>4</sub> receptor (DRD4)	Schulz et al. (1999) (96)	Statistically significant association
	Rao et al. (1994) (97)	No significant association
	Shahik et al. (1995) (13)	No significant association
	Bartshel et al. (1996) (98)	No significant association
	Kahn et al. (1997) (99)	No significant association
Serotonin 2A receptor, 5-HT <sub>2A</sub> (HTR2A)	Odense et al. (1997) (12)	Statistically significant association
	Kahn et al. (1998) (100)	No significant association
	Arvanis et al. (1995) (4)	No significant association
	Mulliken et al. (1995) (8)	No significant association
	Nofels et al. (1995) (101)	No significant association
	Arvanis et al. (1996) (102)	Non-significant trend
Serotonin 2C receptor, 5-HT <sub>2C</sub> (HTR2C)	Mulliken et al. (1996) (9)	No significant association
	Arvanis et al. (1998) (7)	No significant association
	Mulliken et al. (1998) (1)	No significant association for one polymorphism
	Statistical significant association for another	Statistical significant association for another
	Lin et al. (1999) (103)	No significant association
Serotonin 7 receptor, 5-HT <sub>7</sub> (HTR7)	Sudh et al. (1995) (104)	Statistically significant association
	Mulliken et al. (1996) (10)	No significant association
	Bartshel et al. (1997) (105)	No significant association
	Mulliken et al. (1998) (7)	No significant association
Serotonin transporter, 5-HTT	Yu et al. (1999) (106)	Statistically significant association
	Mulliken et al. (2001) (8)	No significant association
Serotonin transporter, 5-HTT	Mulliken et al. (2001) (8)	No significant association
Serotonin transporter, 5-HTT	Tsu et al. (2000) (107)	No significant association

Estudio farmacogenético con haloperidol

DRD3  
Cromosoma 3q13.3  
Esquizofrenia: Estudios de asociación Ser9Gly

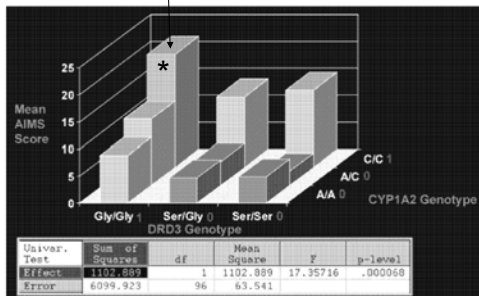


PET tras tratamiento con Haloperidol: fluoro-2-deoxi-glucosa



Homocigotos Gly: muestran un incremento del metabolismo, discinesia tardía

Efecto aditivo de las variaciones de riesgo para los dos genes



Carácter poligénico

Implicaciones actuales sobre la práctica clínica

1. Colectar y clasificar de forma apropiada los pacientes
  1. Grupos de pacientes y controles no relacionados, étnicamente homogéneos
  2. Pares de familiares afectados
  3. Trios compuestos por paciente/padres
2. Definir endofenotipos informativos
3. Replicar los hallazgos genéticos e identificación de las variantes

Genética Molecular Humana ↔ Psiquiatría  
Secuencia del Genoma Humano

Fenotipo patológico/genes implicados

Diagnóstico Molecular

Consejo Genético

Mejor conocimiento del origen de la enfermedad  
Diseño de nuevos Fármacos  
Farmacogenética