

Un cuarto de siglo de investigación genética en los trastornos neuropsiquiátricos en Costa Rica

A quarter century of genetic research on neuropsychiatric disorders in Costa Rica

Patricia Bolaños-Palmieri^{1,2 +}
Gabriela Chavarria-Soley^{1,2 *+}
Javier Contreras²
Henriette Raventós^{1,2}

1. Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica; pbolanosp@gmail.com, gabriela.chavarrisoley@ucr.ac.cr, henriette.raventos@ucr.ac.cr

2. Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica; luis.contreras@ucr.ac.cr

* Correspondencia

+ ambas autoras contribuyeron en igual medida a la elaboración de este trabajo

Recibido 04-X-2017

Corregido 24-I-2019

Aceptado 06-II-2019

Abstract

In Costa Rica, the study of the genetic basis of neuropsychiatric disorders started more than 25 years ago. During this time, different research efforts have focused on several disorders: schizophrenia, bipolar disorder, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, attention deficit/hyperactivity disorder, and Tourette syndrome. The studies have had a wide scope regarding design (linkage/association), sample used (families/sib pairs/trios), genome coverage (candidate gene studies/genome-wide scans), and phenotype definition (diagnostic category/syndromic classification/endophenotype). Here we present a summary of the main genomic findings of these multidisciplinary studies, and discuss the importance, lessons, and challenges of genetic research of complex psychiatric disorders.

Key words: psychiatry; brain; gene mapping; phenotype; endophenotype; gene.

Resumen

El estudio de la base genética de los trastornos neuropsiquiátricos se inició en Costa Rica hace más de 25 años. En este tiempo se han realizado investigaciones enfocadas en diferentes trastornos: esquizofrenia, trastorno bipolar, demencia de Alzheimer, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención y síndrome de Tourette. Los estudios realizados han tenido una amplia variación en lo que se refiere a diseño (ligamiento/asociación), muestra utilizada (familias/parejas de hermanos afectados/tríos), cobertura genómica (estudios con genes candidatos/tamizajes de todo el genoma) y definición del fenotipo (categoría diagnóstica/clasificación sindrómica/endofenotipo). Presentamos un resumen de los principales

hallazgos genómicos obtenidos en estos estudios multidisciplinarios y discutimos la importancia, lecciones y retos de la investigación genética en trastornos psiquiátricos complejos.

Palabras clave: psiquiatría; cerebro; mapeo genético; fenotipo; endofenotipo; gen.

Introducción

Desde hace más de un cuarto de siglo, se han estudiado alrededor de 6 000 individuos de la población de Costa Rica para identificar loci y variantes genéticas asociadas al riesgo de padecer diferentes trastornos neuropsiquiátricos. Costa Rica como país presenta varias ventajas para realizar estudios en enfermedades genéticas: existencia de familias grandes ideales para estudios clásicos de ligamiento, excelentes registros médicos y genealógicos (algunos desde la época de la colonia) y una población con nivel de escolaridad relativamente alto y colaboradora con la investigación biomédica.

Con frecuencia se ha defendido que el Valle Central es un buen sitio para estudios genéticos por constituir un aislado poblacional (Mathews et al., 2004). Sin embargo, algunos estudios que se han enfocado en medir niveles de consanguinidad y analizar marcadores moleculares en la población han llegado a la conclusión de que el Valle Central no cumple los requisitos para ser considerado un aislado poblacional (Morera, Barrantes, & Marin-Rojas, 2003; Morera & Barrantes, 2004; Segura-Wang, Raventós, Escamilla, & Barrantes, 2010). Se ha encontrado que, al igual que en muchas poblaciones latinoamericanas, la composición genética de la población costarricense presenta contribución de genes de origen europeo, amerindio y africano, en ese orden de frecuencia (Morera et al., 2003; Morera & Barrantes, 2004). Es importante tener en cuenta la estructura genética de la población a la hora de interpretar los resultados de estudios en los que se investigan rasgos genéticos.

Las estrategias de mapeo en Costa Rica han consistido principalmente en estudios de ligamiento y de asociación para identificar regiones genómicas candidatas, y como siguiente paso identificar genes y variantes alélicas que aumenten el riesgo de presentar algún trastorno psiquiátrico. Más recientemente, se han incorporado nuevas estrategias para el estudio de los trastornos mentales en el país, como por ejemplo la identificación de endofenotipos y el estudio de su base genética, en lugar de utilizar categorías diagnósticas. Finalmente, en años recientes, con el abaratamiento de las técnicas de secuenciación y después del éxito modesto de los estudios poblacionales de asociación- lo que se ha descrito como la heredabilidad faltante- nuestros abordajes han dado un giro hacia estudiar de nuevo familias con alta densidad de personas afectadas.

En el presente artículo presentamos una revisión de los principales resultados genómicos que se han obtenido para los trastornos psiquiátricos estudiados en Costa Rica, iniciando con una sección acerca de la definición del fenotipo en psiquiatría, siguiendo con la presentación del concepto de endofenotipo, y posteriormente, resumiendo los resultados encontrados en esquizofrenia, trastorno bipolar, demencia de Alzheimer, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención y síndrome de Tourette. Aunque se han realizado análisis funcionales para algunas variantes genéticas de riesgo identificadas en el país, esta revisión se enfoca en los resultados de los estudios de epidemiología genética.

La definición del fenotipo en los trastornos psiquiátricos para estudios genéticos

La definición del fenotipo en psiquiatría genética constituye una limitante importante en la mayoría de las investigaciones. Las características fenotípicas se evalúan con escalas subjetivas y los diagnósticos se basan en un reporte de síntomas, los cuales no están presentes en todos los individuos que tienen un mismo diagnóstico. Algunos trastornos psiquiátricos con psicosis como la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar con psicosis, se traslapan en muchas dimensiones, incluyendo sintomatología, neurocognición y tratamiento. Familias con individuos con esquizofrenia, muchas veces tienen otros individuos con trastorno bipolar y esquizoafectivo. Un estudio de la caracterización clínica de una muestra en Costa Rica mostró que más de la mitad de los pacientes con esquizofrenia tienen síntomas afectivos, particularmente síntomas depresivos (Contreras et al., 2009). Otro reporte de la misma población evidenció que el 97.6 % de los individuos con trastorno bipolar reportan una historia de psicosis, lo que podría explicar las similitudes clínicas encontradas entre ellos y personas con esquizofrenia (Pacheco et al., 2010).

Las clasificaciones diagnósticas internacionales como la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría han permitido la unificación de criterios diagnósticos. Dichas clasificaciones son necesarias tanto en la práctica clínica para establecer un diagnóstico inicial presuntivo, escoger el tratamiento y pronóstico, como para garantizar el disfrute de derechos laborales y de cobertura de seguros en los pacientes (Raventós & Contreras, 2017). Además, en la investigación genética estas clasificaciones juegan un papel clave porque permiten establecer los criterios de inclusión o exclusión. Sin embargo, no son suficientes. Además de contar con el referente diagnóstico para establecer el fenotipo según estos criterios clínicos, se requiere un proceso sistematizado que permita recopilar la mayor cantidad de información clínica para cada sujeto de estudio. Usualmente se utiliza el proceso de mejor estimado diagnóstico (MED), que se considera el estándar de oro en la definición del fenotipo en trastornos psiquiátricos (Contreras et al., 2009). En este proceso, la información clínica se recolecta de tres fuentes: la Entrevista Diagnóstica para Estudios Genéticos (Diagnostic Interview for Genetic Studies, DIGS) (Nurnberger et al., 1994), la Entrevista Familiar para Estudios Genéticos (Family Interview for Genetic Studies, FIGS) (Maxwell, 1992) y la revisión de los registros médicos. El clínico que completa el DIGS es ciego a la historia familiar, los registros médicos o cualquier otra información que no se derive de la entrevista directa. Además de esta fuente de información directa, es necesario contar con información adicional de la familia (FIGS) y los expedientes médicos para alcanzar un diagnóstico certero, principalmente en trastornos afectivos y en trastornos psicóticos. El diagnóstico final o MED se obtiene a través de un proceso donde dos psiquiatras independientes revisan la información disponible de estas tres fuentes, proponen un diagnóstico, y posteriormente, mediante la discusión conjunta, alcanzan un diagnóstico de consenso.

La utilidad del concepto de endofenotipo en trastornos psiquiátricos

Un endofenotipo se define como un rasgo cuantificable que no se puede observar a simple vista y que se ubica más próximo a la base genética de una enfermedad que el fenotipo clínico (Gottesman & Gould, 2003). Para que una característica sea considerada como un endofenotipo debe cumplir los siguientes criterios: (a) Asociación con la enfermedad en la población, (b) Que sea heredable, (c) Correlación genética con el fenotipo en estudio, (d) Estado-independiente (no asociado a

episodio agudo de la enfermedad), (e) Mayor prevalencia en los familiares enfermos que en familiares sanos de un probando con la enfermedad (dentro de las familias, endofenotipo y enfermedad co-segregan) y (f) Mayor prevalencia en familiares no afectados que en la población general (Gottesman & Gould, 2003).

Estos fenotipos cuantitativos o endofenotipos han ganado popularidad en los últimos años. Se asume que su enfoque cuantitativo permite una mayor aproximación etiológica al espectro clínico del trastorno. En trastornos psiquiátricos, el estudio de endofenotipos tiene la ventaja de que éstos se pueden cuantificar mediante métodos menos complejos que los actuales constructos diagnósticos (Glahn et al., 2014). Nuestro grupo ha determinado que la ansiedad de rasgo (pero no la de estado) cumple los criterios para ser considerada como un endofenotipo para trastorno bipolar (Contreras, Hare, Pacheco, Escamilla, & Raventos, 2010; Contreras, Hare, Chavarría, & Raventós, 2018). Con una muestra de 619 individuos costarricenses, se llevó a cabo un análisis de ligamiento de rasgo cuantitativo (QTL) para la ansiedad de rasgo. Se identificó una señal sugerente de ligamiento en la región 2q13-q14 (Contreras, Hare, Chavarría-Soley, & Raventós, 2018). Además, se han identificado algunas variables neurocognitivas como endofenotipos candidatos, también para trastorno bipolar (Glahn et al., 2010).

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico que afecta aproximadamente al 1 % de la población mundial y representa uno de los contribuyentes principales al deterioro de la salud mental (Vos et al., 2012). Tradicionalmente, las manifestaciones clínicas se han dividido en positivas y negativas. Las primeras se caracterizan por una exageración de funciones normales y la presencia de algo que debería estar ausente: pérdida de contacto con la realidad, alucinaciones, ilusiones, comportamiento y pensamientos desorganizados. Las negativas están caracterizadas por la ausencia de lo que debería estar presente: la avoliación, reducido sentimiento de placer y disminución en el habla (Andreasen, 1995). Las manifestaciones clínicas pueden relacionarse con perturbaciones en las relaciones sociales, familiares y laborales de las personas con dicha enfermedad. En los países centroamericanos, la esquizofrenia es la segunda causa de hospitalizaciones en instituciones psiquiátricas (PAHO-WHO, 2013). Este trastorno tiene una etiología compleja (Insel, 2010) y se asocia con un alto costo personal y social, que resulta en una alta discapacidad funcional (Perkins et al., 2007; Beveridge et al., 2008).

La genética juega un papel importante en el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Algunos estudios han encontrado que entre el 65 y el 80 % de la varianza fenotípica puede ser atribuida a factores genéticos (Iyegbe, Campbell, Butler, Ajnakina, & Sham, 2014; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). A pesar de esto, la identificación de los genes involucrados en la etiopatogenia ha sido difícil. Esto muy probablemente se debe al alto número de loci y alelos que están involucrados en la arquitectura genética de la enfermedad (Mowry & Gratten, 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Giegling et al., 2017), así como a la fuerte influencia de factores ambientales en el desarrollo del trastorno y el papel de alteraciones epigenéticas (Beveridge et al., 2008). Actualmente se considera que el componente genético de la esquizofrenia está compuesto de una combinación de variantes comunes y raras, que junto con variación estructural genómica modifican el riesgo de estar afectado con este trastorno (McClellan, Susser, & King, 2007; Sebat, Levy, & McCarthy, 2009; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Giegling et al., 2017).

Los estudios de ligamiento o asociación basados en tamizaje de todo el genoma que se han hecho en Costa Rica han dado resultados similares a los obtenidos en otras partes del mundo. Se han detectado múltiples regiones candidatas a lo largo del genoma, muchas de ellas no replicadas. Específicamente en los estudios de ligamiento, se encontraron regiones cromosómicas grandes, que típicamente incluyen varios genes que podrían estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad. En el tabla 1 se presentan resultados detallados para estos estudios realizados con población costarricense.

Un metaanálisis que fue llevado a cabo por Ng y colaboradores (2009), que incluyó 32 estudios de ligamiento independientes de todo el mundo (dos de los cuales eran de Costa Rica), identificó una significancia sugerente a nivel de todo el genoma en el brazo largo de los cromosomas 2 y 5. Esto concuerda con los resultados obtenidos por estudios previos (DeLisi et al., 2002; Escamilla et al., 2007) para la muestra costarricense (Tabla 1). Un estudio de asociación de todo el genoma para esquizofrenia que incluyó aproximadamente 37 000 casos y 113 000 controles e identificó 108 loci asociados con la enfermedad (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) también identificó la región candidata 2q22.3 de la muestra costarricense. Por otro lado, la región 5q31-35 es una candidata interesante para genes involucrados en trastornos psiquiátricos, ya que ha sido encontrada en varios estudios. Ha sido identificada en un estudio de esquizofrenia y psicosis en una población portuguesa (Sklar et al., 2004), una muestra finlandesa (Paunio et al., 2001), muestras británicas e islandesas (Gurling et al., 2001), tres cohortes con ancestría europea (Gladwin et al., 2012) y en el estudio que identificó 108 loci asociados con la enfermedad (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). En este último estudio, únicamente una decena de genes presentaron SNPs asociados con esquizofrenia que son codificantes y resultan en el cambio de un aminoácido; uno de estos genes es *PCDH11*, ubicado en 5q31. Además, esta región ha sido identificada como candidata para trastorno bipolar en dos estudios costarricenses (Herzberg et al., 2006; Jasinska et al., 2009).

TABLA 1
Resultados principales de estudios de tamizaje genómico para esquizofrenia en la población costarricense

TABLE 1
Main results from genomic screening studies for schizophrenia in the Costa Rican population

Cromosoma	Resultados principales	Diseño del estudio ^a	Tipo de marcador ^b	Fenotipo	Referencias
1p	ML = 1.52 P = 0.007 Ligamiento sugerente	PH	STR	Esquizofrenia, psicosis esquizoafectiva no especificada, personalidad paranoide o esquizotípica	(DeLisi et al., 2002)
1pter-p36	NPL = 3.42 P= 0.00003	Familia, PH	STR	Esquizofrenia	(Escamilla et al., 2007)
2q	ML = 1.12 P = 0.019 Ligamiento sugerente	PH	STR	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo	(DeLisi et al., 2002)
5q	ML = 1.78 P < 0.004 Ligamiento sugerente	PH	STR	Esquizofrenia, psicosis esquizoafectiva no especificada,	(DeLisi et al., 2002)

				personalidad paranoide o esquizotípica	
5q35	NPL = 3.09 P = 0.00020	Familia, PH	STR	Esquizofrenia	(Escamilla et al., 2007)
5p13	LOD = 2.70	Familia	STR	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo	(Cooper-Casey et al., 2005)
8p	ML = 1.19 P = 0.016 Ligamiento sugerente	PH	STR	Esquizofrenia, psicosis esquizoafectiva no especificada, personalidad paranoide o esquizotípica	(DeLisi et al., 2002)
8p21.3	D8S282: P = 0.048	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis en general	(Walss-Bass, Montero et al.)
8p23.1	D8S542: P = 0.008	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis en general	(Walss-Bass, Montero et al.)
8q13.3	D8S543: P = 0.049	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis en general Psicosis sin manía (p=0.009)	(Walss-Bass, Montero et al.)
8q12.1	D8S285: P = 0.026	Tríos	STR	Psicosis sin manía	(Walss-Bass, Montero et al.)
8q21.13	D8S1705: P = 0.001	Tríos	STR	Psicosis sin manía	(Walss-Bass, Montero et al.)
8q24.3	D8S1836 P = 0.039	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis in general	(Walss-Bass, Montero et al.)
14p	ML =1.50 P = 0.007	PH	STR	Esquizofrenia, psicosis esquizoafectiva no especificada, personalidad paranoide o esquizotípica	(DeLisi et al., 2002)
15q23	D15S131: LOD = 2.11 P = 0.0009	PH	STR	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo	(Escamilla et al., 2009)
17q21	D17S2180: LOD = 3.33 P = 0.00005	PH	STR	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo	(Escamilla et al., 2009)
18p11.31	D18S63: P = 0.0278 P = 0.0470	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis sin manía	(Walss-Bass et al., 2005; Chavarría-Siles et al., 2007)
18p11	NPL = 3.14 P = 0.00015	Familia, PH	STR	Esquizofrenia	(Escamilla et al., 2007)
18q12.3	D18S474:P = 0.0140	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis con y sin manía	(Walss-Bass et al., 2005)
18q22.3-qter	D18S70: P = 0.004	Tríos	STR	Esquizofrenia y psicosis sin manía	(Walss-Bass et al., 2005)
18q22.3-qter	D18S1161:P = 0.004	Tríos	STR	Psicosis con manía	(Walss-Bass et al., 2005)
18q21.2	D18S1147:P = 0.033	Tríos	STR	Psicosis con manía	(Walss-Bass et al., 2005)

a. Diseño del estudio: PH: parejas de hermanos afectados. Trío: probando afectado y padres. Familia: genealogía extendida.

b. Tipo de marcador: STR: repeticiones cortas en tándem Las señales positivas o sugerentes para asociación y/o ligamiento se presentan de acuerdo con el tipo de estudio, tipo de marcador y fenotipo.

a. Study design: PH : affected sib pairs . Trío: affected proband and parents. Familia: extended pedigree.

b. Type of marker: STR: short tándem repeat. Positive or suggestive signals of linkage/association are presented according to type of study, marker used, and phenotype.

En el metaanálisis de Ng y colaboradores previamente mencionado (2009) también se identificó evidencia sugerente de ligamiento para esquizofrenia en el cromosoma 8p, al analizar 69 % de las muestras que eran de origen europeo. Esta misma región genómica mostró una señal positiva en las muestras de Costa Rica para esquizofrenia y trastorno bipolar severo (Ophoff et al., 2002; Walss-Bass, Montero, et al., 2006), y ha sido replicada consistentemente en otros estudios (Gurling et al., 2001; Fallin et al., 2011; Holliday, Mowry, & Nyholt, 2008; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Consortium, 2011; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Los resultados del estudio del Schizophrenia Psychiatric Genome Wide Association Consortium (2011) identificaron una señal positiva de asociación en brazo corto del cromosoma 1 que replica los resultados obtenidos por DeLisi y colaboradores (2002) y Escamilla y colaboradores (2007) para la población costarricense, así como para una población afrikáner fundadora en Suráfrica (Abecasis et al., 2004). Este mismo consorcio también identificó en esta región, 1p21.3, una variante (rs1625579) en un intrón del microARN miR-137 con una fuerte señal de asociación con esquizofrenia. La región en que se ubica este microARN fue uno de los 108 loci asociados con la esquizofrenia identificados por el Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014).

La asociación del SNP rs1625579 en miR-137 no fue replicada por el grupo de psiquiatría genética del Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular en una muestra de 52 tríos costarricenses con al menos una persona con psicosis ($X^2 = 1$, $P = 0.32$; Haploview v4.2 para la prueba TDT). La frecuencia del alelo menor (que corresponde al alelo C) fue 0.08 en la muestra costarricense (datos no publicados). Por otro lado, para los individuos de esta muestra se identificó el genotipo para una repetición en tándem de número variable (VNTR) previamente reportada, que está ubicada en la región corriente arriba de miR-137 (Bemis et al., 2008). Estudios previos han encontrado que el tamaño de la repetición puede influir sobre la expresión del gen (Mamdani et al., 2013; Warburton, Breen, Rujescu, Bubb, & Quinn, 2015). En la población costarricense se detectaron únicamente dos alelos, con 3 y 4 repeticiones. La frecuencia del alelo menor de 4 repeticiones fue 0.19. No se detectó asociación (usando la prueba TDT) entre ninguno de los alelos y esquizofrenia ($X^2 = 0.05$, $P = 0.83$). Sin embargo, encontramos una menor edad de inicio en los individuos afectados con al menos un alelo de 4 repeticiones, al ser comparados con los individuos homocigotos para el alelo 3 ($t = 2,3$, $g.l. = 44$, $P = 0,026$). Después de aumentar la muestra a 132 individuos afectados, no fue posible replicar este resultado y no se observaron diferencias significativas en edad de inicio entre genotipos (Ávila, 2018).

Otra región genómica de interés fue identificada por primera vez en un análisis de ligamiento para esquizofrenia y está en el brazo largo del cromosoma 17 (Lewis et al., 2003). Otros estudios han aportado evidencia a favor de esta señal positiva, como por ejemplo un análisis de ligamiento usando marcadores STR en Costa Rica (Escamilla et al., 2009), así como análisis de variantes en

el número de copias (CNVs) en poblaciones europeas (Moreno-De-Luca et al., 2010; Buizer-Voskamp et al., 2011).

Por último, ha existido una relación consistente entre el cromosoma 18 y trastornos psiquiátricos en la población costarricense. Para esquizofrenia, la señal de ligamiento inicial en el brazo corto de ese cromosoma fue reportada por (Walss-Bass et al., 2005) y posteriormente replicada en una muestra independiente de Costa Rica por (Chavarría-Siles et al., 2007). La misma región había sido previamente encontrada en pacientes con una forma severa de trastorno bipolar tipo I (McInnes et al., 2001). La otra señal positiva con marcadores localizados en el brazo largo del cromosoma 18 (18q21.2) (Walss-Bass et al., 2005) también ha sido replicada en otros estudios para esquizofrenia (Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Consortium, 2011), así como en pacientes con trastorno bipolar tipo I (Sklar et al., 2008).

Es importante resaltar que muchas de las regiones genómicas con señales positivas de ligamiento o asociación con esquizofrenia en la población costarricense (8p21, 8p23, 8q24, 18p11, 18q22) tienen al menos un reporte de anomalías cromosómicas que cosegregan con enfermedad mental, en particular los diagnósticos que incluyen síntomas psicóticos y afectivos (MacIntyre, Blackwood, Porteous, Pickard, & Muir, 2003). La existencia de evidencia de fuentes diversas, con diferentes metodologías y en varias poblaciones fortalece los hallazgos genómicos en la población costarricense. El análisis de genes candidatos dentro de las regiones genómicas identificadas en estudios de ligamiento y asociación ha representado una fuente adicional de información. En el tabla 2 se presenta un resumen del análisis de genes candidatos en la población costarricense.

TABLA 2

Resultados principales del análisis de genes candidatos para esquizofrenia en las poblaciones costarricense y latinoamericanas

TABLE 2

Main results from candidate gene analyses for schizophrenia in Costa Rican and Latin American populations

Gen	Región	Resultados principales	Función del gen	Estudios en CR	Otra evidencia
<i>NRG1</i>	8p11	Evidencia posible de asociación con un nuevo haplotipo cuando hay un historial de psicosis con manía. Se observó una sobre-transmisión del haplotipo a individuos afectados, que sin embargo no es significativa después de la corrección para pruebas múltiples.	La neuregulina 1 es una proteína de señalización, que media interacciones célula-célula y juega un papel importante en el crecimiento del sistema nervioso central, corazón y otros órganos. El gen tiene diferentes isoformas, todas con un dominio tipo factor de crecimiento epidémico que es necesario para la actividad biológica de la proteína (Tan et al., 2007)	(Walss-Bass et al., 2006)	(Stefansson et al., 2002, 2003; Walss-Bass et al., 2003; Petronis et al., 2005; Li et al., 2006; Kirov et al., 2006; Kirov, Briscoe, & Kirov, 2009; Kukshal et al., 2013;)
		Reporte de una nueva variante de cambio de sentido (Val a Leu) en el exón 11 del gen <i>NRG1</i> . El alelo menos común (T) fue sobre-transmitido a individuos afectados y está asociado		(Moon et al., 2011; Walss-Bass et al., 2006)	La variante V33L también está relacionada con la pérdida de regulación inmune (Marba...

		con psicosis (P = 0.0049) y esquizofrenia (P = 0.0191) en una muestra de Costa Rica. Sin embargo, este resultado no se pudo replicar en un estudio pequeño de caso-control en una muestra independiente de Costa Rica.			al., 2010), vías inflamatorias y crecimiento de (Marballi et al., así como al des inicial del patrón dendritas cortic (Chen, Hancock & Talmage, 20
<i>TGIF</i>	18p11.3	Asociación confirmada del alelo 11 del marcador D18S63 (P = 0.0005), así como de un haplotipo compuesto por 5 marcadores (P = 0.011), con psicosis. Una nueva variante no sinónima fue identificada en el exón 5 del gen <i>TGIF</i> (rs4468717; P292S)	TGIF pertenece a una familia de proteínas con homeodominio y funciona como un factor de transcripción inhibitorio. Regula el desarrollo y supervivencia de neuronas y controla la expresión de los receptores de dopamina en ellas (Chavarría-Siles et al., 2007)	(Chavarría-Siles et al., 2007)	
<i>ME2</i>	18q21.2	Un SNP (P = 0.004) y un haplotipo de 3 marcadores (P = 0.019) que están en desequilibrio de ligamiento con el gen <i>ME2</i> mostraron asociación con psicosis.	ME2 convierte malato a piruvato y está involucrada en la síntesis neuronal del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Greenberg et al., 2005)	(Lee et al., 2007)	
<i>CLINT1</i>	5q33.3	Se encontró asociación de un haplotipo de 3 SNPs en el gen <i>Epsin4</i> en una población latinoamericana con psicosis (p global =0.014), pero no con esquizofrenia en sentido estricto (global p=0.172). Un haplotipo específico (CTA) mostró una asociación negativa con psicosis (p=0.007) y esquizofrenia (p=0.02).	La proteína CLINT1 interactúa con la clatrina. Puede estar involucrada en la formación de vesículas cubiertas con clatrina y el tráfico entre la red trans-Golgi y los endosomas (Kalthoff, Groos, Kohl, Mahrhold, & Ungewickell, 2002)	(Escamilla et al., 2008)	(Pimm et al., 2006; Tang et al., 2006; Leon et al., 2011)
<i>CNRI</i>	6q14-15	Se encontró una asociación entre el marcador microsatelítico con repetición (ATT) _n ubicado en el gen <i>CNRI</i> y esquizofrenia de tipo hebefrénico (P = 0.0368). El alelo 4 mostró una asociación negativa con el fenotipo hebefrénico P = 0.0243). Sin embargo, no se detectó asociación con una definición amplia de esquizofrenia. (P = 0.238). Un análisis cuantitativo del rasgo LDPS-hebefrenia mostró asociación con el marcador microsatelítico (P = 0.0282), donde el	La proteína es uno de los receptores de cannabinoides (Tsai, Wang, & Hong, 2000)	(Chavarría-Siles et al., 2008)	(Ujike et al., 2006; Martínez-Gras et al., 2006; Ho, Wasieleski, Ziebell, & Andreason, 2011)

		alelo 8 fue el único que mostró asociación significativa independiente (P = 0.0100).			
<i>MSRA</i>	8p23.1	Se detectó una nueva delección de 4 nucleótidos en el promotor del gen <i>MSRA</i> . La delección está asociada con esquizofrenia (P = 0.029), con una sub-transmisión del alelo corto a los individuos con esquizofrenia. Este resultado fue replicado en una muestra independiente de una población de origen hispano (P = 0.0367). La delección también se correlacionó con los niveles de ARNm del gen <i>MSRA</i> , donde el alelo corto en estado homocigoto muestra una disminución significativa en la expresión (P = 0.0135).	La metionina sulfóxido reductase (<i>MSRA</i>) es una enzima antioxidante implicada en la protección contra el estrés oxidativo y el mantenimiento de proteínas. Muestra alta expresión en ciertas partes del cerebro como hipocampo y cerebelo (Walss-Bass et al., 2009)	(Walss-Bass et al., 2009)	
<i>SLC6A4</i>	17q11.12	El alelo corto en el sitio polimórfico 5-HTTLPR localizado en el promotor del gen <i>SLC6A4</i> está significativamente asociado con un aumento en el riesgo para toda la vida de desarrollar un síndrome depresivo en individuos con psicosis ([OR]=2.18). Este resultado fue replicado en una muestra independiente de individuos costarricenses con esquizofrenia. No se observó asociación con comportamiento suicida.	El gen codifica para una proteína integral de membrana que transporta el neurotransmisor serotonina desde espacios sinápticos hacia neuronas presinápticas. Termina la acción de la serotonina y la recicla. La proteína es blanco de estimulantes como cocaína y anfetaminas (Ramamoorthy et al., 1993)	(Contreras et al., 2009; Contreras et al., 2010)	(Malhotra et al., 2009; Lindholm Carlsson et al., 2012)
<i>ZNF804A</i>	2q32.1	Además, una variante intrónica (rs1344706) está relacionada con expresión de la proteína en la corteza prefrontal dorsolateral de individuos afectados.	El gen codifica para una proteína de unión a dedos de zinc (O'Donovan et al., 2008)	(Guella et al., 2014)	(O'Donovan et al., 2008; Lencz et al., 2010; Riley et al., 2010; Steinberg et al., 2011; Williams et al., 2011; Zhang et al., 2011, 2012)

Trastorno bipolar

El trastorno bipolar es un síndrome debilitante que se caracteriza por un grupo heterogéneo de síntomas y signos, que incluyen episodios de manía y depresión. Esta forma severa de enfermedad mental está comúnmente asociada con altas tasas de comorbilidad—por ejemplo con abuso de alcohol y ansiedad— (Contreras, Hare, Escamilla, & Raventos, 2012; Carmiol et al., 2014) y mortalidad—debido al riesgo de suicidio— (Hawton, Sutton, Haw, Sinclair, & Harriss, 2005). Su prevalencia oscila entre el 1 y el 5 % de la población, sin embargo este estimado varía de acuerdo con el diseño del estudio y la definición de diagnóstico usada dentro del espectro bipolar (Bauer

& Pfennig, 2005). Tal como en el resto de las enfermedades mentales en general, ser diagnosticado con trastorno bipolar conlleva un alto costo personal y social. Por ejemplo, en una muestra tomada del Valle Central de Costa Rica se encontró que alrededor del 40 % de las personas que presentan trastorno bipolar tipo I y el 70 % de las personas con esquizofrenia están desempleadas, lo cual representa una proporción mucho más alta que la tasa de desempleo por debajo del 7 % de la población general (Pacheco et al., 2010).

Tal como en la esquizofrenia, la etiología del trastorno bipolar es de naturaleza compleja y no completamente comprendida. Sin embargo, existe evidencia fuerte que sugiere que una arquitectura genética heterogénea contribuye significativamente a la predisposición a esta enfermedad (Smoller & Finn, 2003; Barnett & Smoller, 2009; Craddock & Sklar, 2013), con algunos estimados de heredabilidad que oscilan desde un 62 % en una muestra de la población danesa (Wray & Gottesman, 2012) hasta más de un 85 % que se ha reportado en estudios de gemelos (McGuffin et al., 2003). Al igual que en la mayoría de las enfermedades complejas, el estudio del componente genético del trastorno bipolar ha resultado ser una tarea altamente retadora.

Desde 1996 varios grupos de investigación han considerado a la población costarricense como una muestra adecuada para la investigación en psiquiatría (Escamilla et al., 1996; Freimer, Reus, Escamilla, Spesny et al., 1996). Se han encontrado varios resultados importantes en los estudios del trastorno bipolar en Costa Rica, con evidencia de asociación o ligamiento en los cromosomas 5 y 18 (Tabla 3). En un metaanálisis de 18 juegos de datos de tamizajes genómicos para enfermedad bipolar, y que utilizó tres modelos distintos del fenotipo para el análisis, únicamente se encontró evidencia de ligamiento estadísticamente significativa (pero que no mantiene la significancia después de corrección para pruebas múltiples) para algunas regiones del genoma (Segurado et al., 2003). Entre estas regiones se encontraron algunas de las identificadas para la muestra costarricense (Tabla 3), como la del cromosoma 14q24.1-32.12, la de 8q24 y la de 11p13. Además, la región 18q22 obtuvo un puntaje sugerente de ligamiento en un estudio con 972 familias con trastorno bipolar (Badner et al., 2012). La señal de la región 5q31-33 identificada en la población costarricense se ha encontrado también en otros estudios de ligamiento (Mirow et al., 1994; Shink et al., 2002; Park et al., 2004). Por otro lado, las regiones 2q14 y 8p23 identificadas en población costarricense fueron también identificadas como regiones de interés en estudio de asociación de todo el genoma con individuos de Canadá e Inglaterra (Xu et al., 2014).

TABLA 3
Resultados principales de los estudios de tamizaje genómico para trastorno bipolar tipo I en la población costarricense

TABLE 3
Main results from genomic screening studies for bipolar disorder type I in the Costa Rican population

Región	Resultados principales	Diseño del estudio	Tipo de marcador	Referencias
1p33	Ligamiento sugerente con el marcador rs1877734 LOD = 2.31	Familia grande	SNP	(Service et al., 2006)
2q13-14	Ligamiento sugerente NPL = 1.71	Familias	SNP	(Gonzalez et al., 2014)

5q31-33	Reporte de un haplotipo informativo de 5 marcadores, que es más frecuente en individuos afectados. Confirmación posterior con marcadores adicionales. Un estudio de seguimiento con familias de Colombia y Costa Rica identificó un pico de ligamiento no paramétrico en el marcador D5S2049 (NPL=4.395, P = 0.00004). Un estudio posterior con SNPs encontró un puntaje LOD >4 en rs10035961, rs7721142 y rs1422795, y LOD>3 en rs253602, rs142279 y rs10035961; así como una señal positiva de asociación para rs244960 (P = 0.00032) en la población de Costa Rica.	Familia grande, dúos y tríos	Microsatélite	(Garner et al., 2001; Hong et al., 2004; Herzberg et al., 2006; Jasinska et al., 2009)
6q14	Ligamiento sugerente para el marcador rs1180237 LOD=2.78	Familia grande	SNP	(Service et al., 2006)
8p23.1	Reporte de dos haplotipos extendidos entre D8S503 y D8S520 en región de 22cM en el cromosoma 8, que muestran sobre-transmisión a individuos afectados	Tríos	STR	(Ophoff et al., 2002)
8q24	Señal significativa, pico más alto con LOD=3.53, P = 2.78X10 ⁻⁵	Familias	SNP	(Gonzalez et al., 2014)
11p13-14	Dos marcadores contiguos superaron en umbral para el juego de datos combinados	Familia extendida	Microsatélite	(McInnes et al., 1996)
14q32	NPL y LOD > 2.65, P < 0.05	Familias	SNP	(Gonzalez et al., 2014)
16q	El marcador D16S486 superó el umbral	Extended pedigree	Microsatélite	(McInnes et al., 1996)
18q22-23	Tres marcadores significativos en el juego de	Familias extendidas,	Microsatélite	(Freimer, Reus, Escamilla, McInnes)

	datos combinados. Confirmado por otros estudios con más marcadores, o un análisis estadístico distinto.	probandos y miembros de la familia		et al., 1996; McInnes et al., 1996; Escamilla et al., 1999, 2001; Garner et al., 2001)
18p11.3	Señal para un haplotipo compartido que abarca los exones 7 a 11 del gen <i>CLUL1</i> . Además, 5 marcadores mostraron asociación con la enfermedad.	Familias extendidas, probandos y miembros de la familia y controles	STR y SNPs	(McInnes et al., 2001)
18p11.32	Evidencia sugerente pero no significativa de ligamiento con D18S59 y el marcador cercano D18S476	Familia extendida, probandos y miembros de la familia	Microsatélite	(McInnes et al., 1996; Escamilla et al., 1999)
21p12	Puntaje sugerente de ligamiento para marcador rs12034 LOD = 2.21	Familia grande	SNP	(Service et al., 2006)

Las señales positivas o sugerentes para asociación y/o ligamiento se presentan de acuerdo con el tipo de estudio, tipo de marcador y fenotipo.

Positive or suggestive signals of linkage/association are presented according to type of study, marker used, and phenotype.

Es importante hacer notar que las señales fuertes dentro de las regiones cromosómicas identificadas para el trastorno bipolar tipo I también han sido descritas para la muestra costarricense con esquizofrenia que se ha estudiado (Tabla 1). Esto sugiere un posible traslape en genes de susceptibilidad entre estos trastornos, lo cual podría implicar la necesidad de reconsiderar los criterios estándar de diagnóstico que se usan para los estudios genéticos, como mencionamos al inicio (Walss-Bass et al., 2005; Service et al., 2006). Sin embargo, únicamente dos de los genes candidatos con una asociación positiva en la muestra costarricense con esquizofrenia fueron evaluados para el trastorno bipolar y para ninguno se encontró evidencia de que jueguen un papel en la etiología de este último trastorno (*NRG1*: Moon et al., 2011; *ZNF804A*: Guella et al., 2014). Con base en los resultados reportados para el gen *CACNA1C* por otros grupos que estudian la genética del trastorno bipolar (Ferreira et al., 2008; Sklar et al., 2008; Liu et al., 2011), González y colaboradores (2013) utilizaron una estrategia basada en familias latinas (incluyendo 38 familias costarricenses) para detectar asociación con variantes en este gen. Dos de los SNPs reportados anteriormente no estuvieron asociados significativamente con la enfermedad en este estudio, pero se encontraron cuatro haplotipos en el gen *CACNA1C* que mostraron asociación significativa con el trastorno bipolar en población latina (Gonzalez et al., 2013b).

En otro estudio con las mismas poblaciones latinas, Gonzalez y colaboradores (2013a) intentaron determinar si el gen *ANK3* es relevante para la patología de la enfermedad. Para lograr esto, se identificaron en tríos de México y Centroamérica su genotipo para varios SNPs dentro de la región del gen *ANK3*. No se logró replicar la asociación reportada en estudios previos para SNPs individuales (rs9804190 and rs10994336; (Schulze et al., 2009). Sin embargo, cuando rs10994336

fue analizado en el contexto de un haplotipo de 5 loci se encontró una asociación positiva con la enfermedad. Estos resultados, junto con publicaciones por otros grupos (Schulze et al., 2009; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Consortium, 2011; Sklar et al., 2011) sugieren que la variación en los genes *CACNA1C* y *ANKK1* juega un papel importante en la arquitectura genética del trastorno bipolar.

Trastorno obsesivo compulsivo, Déficit Atencional y Síndrome de Tourette

El trastorno obsesivo compulsivo es un trastorno psiquiátrico altamente heterogéneo que se caracteriza por pensamientos intrusivos y miedos, acompañados por un comportamiento repetitivo ritualizado (American Psychiatric Association, 2000). Tiene una prevalencia de alrededor de 1.1-1.2 % (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010; Torres et al., 2006), presenta patrones complejos de síntomas que pueden no traslaparse entre individuos y pueden incluso variar en el mismo individuo (Leckman et al., 1997; van Grootheest, Cath, Beekman, & Boomsma, 2005). Se acepta que, al menos hasta cierto punto, hay un componente genético que influye sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad (van Grootheest et al., 2005). Sin embargo, la dificultad para establecer un fenotipo homogéneo y etiológicamente relevante ha complicado la búsqueda de genes de vulnerabilidad (Miguel et al., 2005).

Dado que la población hispana está subrepresentada en los estudios epidemiológicos del trastorno obsesivo compulsivo y debido a su fenotipo heterogéneo, Chavira y colaboradores (2008) compararon la expresión de síntomas tempranos del trastorno obsesivo compulsivo en una población latina del Valle Central de Costa Rica con una población de California. El objetivo del estudio fue identificar aspectos de la enfermedad que pueden variar de acuerdo a factores culturales, así como la percepción de la enfermedad. Los resultados sugieren que los principales componentes fenotípicos del trastorno son comparables en ambas muestras, y por lo tanto podrían tener una base biológica. Sin embargo, existe una diferencia en el nivel de discapacidad que causa la enfermedad, donde la muestra costarricense mostró una severidad menor de los síntomas y una menor tasa de trastornos del ánimo que ocurren junto con la enfermedad (Chavira et al., 2008).

Otro estudio con esa misma muestra mostró que el déficit atencional es más frecuente en niños diagnosticados con trastorno obsesivo compulsivo que en la población general. (11 % vs 5 % $P = 0.005$) (Sheppard et al., 2010). En una investigación independiente, se encontró una prevalencia de 5 % para el déficit atencional en una muestra de niños costarricenses de edad escolar (Berrocal et al., 2011), lo cual confirma el aumento en prevalencia en la muestra con trastorno obsesivo compulsivo reportado por Sheppard y colaboradores (2010).

Con el objetivo de reducir el ruido introducido a los análisis genéticos cuando el fenotipo de estudio es complejo y heterogéneo, Ross y colaboradores (2011) realizaron un análisis de ligamiento en tres genealogías grandes del Valle Central de Costa Rica con múltiples individuos afectados para identificar posibles regiones genómicas involucradas en la etiología del trastorno obsesivo compulsivo de inicio temprano. Se identificaron tres regiones cromosómicas de interés, 15q14 (LOD = 3.13), 1p21 (LOD = 2.16) y 16q24 (LOD = 2.15), y seguidamente se realizó un análisis de secuencia más profundo de la región 15q14. Se identificó una región de interés de 7Mb en el intrón 1 del gen para el receptor de rianodina 3 (*RYR3*), que está definida por un haplotipo delimitado por los SNPs rs1520942 y rs1003223 (Ross et al., 2011). Después de secuenciar los exones de *RYR3*, así como algunas regiones intrónicas, se identificaron variantes de las cuales ninguna segregó perfectamente con el haplotipo identificado en las tres familias. Este estudio replicó los hallazgos de (Shugart et al., 2006), y proporciona evidencia adicional de que esta región

del cromosoma 15 está involucrada en la susceptibilidad genética a este trastorno. Además, en un estudio que cuantificó la heredabilidad atribuible a variantes en todo el genoma para el trastorno obsesivo compulsivo, se encontró que el cromosoma 15 fue el único que incluye una mayor proporción de la heredabilidad para el trastorno que la esperada con base en el número de SNPs o el número de genes del cromosoma (Davis et al., 2013).

El síndrome de Tourette es otro trastorno psiquiátrico que se caracteriza por tics motores y vocales. Algunos estudios han sugerido que existen factores genéticos compartidos entre este trastorno y el trastorno obsesivo compulsivo (Mathews & Grados, 2011), mientras que otros han identificado diferencias en la arquitectura genética de ambos trastornos (Davis et al., 2013; Yu et al., 2015). Tal como en el caso del trastorno obsesivo compulsivo, el fenotipo básico del síndrome de Tourette en Costa Rica parece coincidir con lo observado en el resto del mundo, donde las diferencias culturales juegan un papel pequeño en el grado de discapacidad percibido, pero con poca variación en sintomatología (Mathews et al., 2001). Otro estudio llevado a cabo con la población costarricense proporcionó evidencia a favor de un perfil común de síntomas, que podría ser interesante en el contexto de analizar la contribución de la variación genética con la etiología de la enfermedad (Mathews et al., 2007).

Los resultados presentados anteriormente enfatizan la dificultad para establecer un fenotipo homogéneo, convincente y etiológicamente relevante para el desarrollo de estudios genéticos, y este aspecto muy probablemente ha contribuido a que la identificación de genes de susceptibilidad siga siendo un reto. Sin embargo, se han hecho esfuerzos por identificar la arquitectura genética del síndrome de Tourette. Un estudio grande de asociación de todo el genoma que fue llevado a cabo por Scharf y colaboradores (2013) en diferentes poblaciones con ancestría europea no logró identificar una señal significativa a nivel de todo el genoma para asociación con el síndrome de Tourette, pero la señal principal se obtuvo con rs7868992 en el cromosoma 9q32. Un análisis posterior con dos poblaciones latinas de Colombia y Costa Rica también identificó a este SNP como la principal señal de asociación (P combinada = 2.94×10^{-8}). Aunque estos resultados sugieren a rs7868992 como un posible candidato, el hallazgo debería ser replicado en una muestra más grande y con el poder necesario para que el SNP sea considerado como una variante de susceptibilidad (Scharf et al., 2013).

Un estudio llevado a cabo por Abelson et al. (2005) sugirió a *SLITRK1* (13q31.1) como un posible gen candidato de susceptibilidad al síndrome de Tourette. Encontraron dos variantes que estaban ausentes en los controles: una variante de alteración del marco de lectura y una variante en el sitio de unión de miR-189. Sin embargo, ninguno de estos resultados pudo ser replicado en un análisis con muestras de una población de Costa Rica y una ashkenazi (Estados Unidos) (Keen-Kim et al., 2006). Los autores de esta segunda investigación sugieren que el primer reporte de asociación pudo ser un falso positivo, posiblemente debido al efecto de estratificación en casos y controles (Keen-Kim et al., 2006).

Autismo

El autismo es considerado un trastorno del neurodesarrollo de etiología compleja, cuyas características fenotípicas varían dentro de un espectro de síntomas que incluyen capacidades limitadas en la estructura del lenguaje, anomalías en el desarrollo social y comportamientos rígidos y repetitivos (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001). Aunque los casos familiares de autismo son poco comunes, son más frecuentes de lo esperado al azar y el riesgo de autismo en hermanos de una persona afectada es mayor que la prevalencia de la población (Risch et al., 1999). Este riesgo

aumentado en familiares se hace especialmente evidente cuando se analizan características del lenguaje y/o rasgos cuantitativos (como respuesta social) en individuos aparentemente sanos en familias con incidencia múltiple de afectados (Constantino, Zhang, Frazier, Abbacchi, & Law, 2010). La concordancia elevada en gemelos monocigóticos (82 %) cuando se compara con gemelos dicigóticos (10 %) se considera como evidencia a favor de un papel importante de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad, y se han estimado valores de heredabilidad que alcanzan el 90 % (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001). Existen algunos reportes de estudios de ligamiento para autismo y han encontrado múltiples regiones asociadas con la enfermedad, lo que sugiere la arquitectura genética típica de las enfermedades complejas (para una revisión ver Folstein & Sheidley, 2001). Además, en los últimos años se ha identificado que las variantes codificantes *de novo* juegan un papel importante en la base genética del espectro de autismo (Ronemus, Iossifov, Levy, & Wigler, 2014).

En una evaluación clínica inicial en la población de Costa Rica se encontró que las características generales medidas por las pruebas diagnósticas (ADOS y ADI-R) son similares a las que se encuentran en otros países. La única diferencia encontrada fue que un porcentaje menor de los individuos presentaron un coeficiente intelectual normal en comparación con otros reportes (17 % vs 25 %). Sin embargo, esto podría deberse a un sesgo de reclutamiento hacia fenotipos más severos, o a problemas con la aplicación de la prueba de coeficiente intelectual, y no representar una característica fenotípica de importancia biológica (McInnes et al., 2005).

Con frecuencia se han reportado anomalías cromosómicas en individuos con autismo (Marshall et al., 2008), por lo cual se han realizado dos estudios en Costa Rica para analizar este aspecto. McInnes y colaboradores (2010) encontraron variantes en el número de copias (CNVs) en la región cromosómica 15q24 en 14 individuos diagnosticados con trastorno en el espectro de autismo. Uno de ellos tiene una delección *de novo* atípica en 15q23-q24.1, lo cual permite reducir la región de interés y el número de genes candidatos en esa región (McInnes et al., 2010). Un reporte de caso de un niño con autismo y retraso severo en el lenguaje detectó la presencia de una duplicación en 17p11.2, lo que sugiere que un gen involucrado en desarrollo del lenguaje puede estar ubicado en esta región (Nakamine et al., 2008). De las variantes que se han reportado como asociadas a trastornos psiquiátricos en la población costarricense, únicamente la variante de cambio de sentido en el exón 11 del gen *NRG1* fue analizada en el contexto de autismo, y no se detectó asociación (McInnes et al., 2007). Como dato interesante, se ha encontrado que el gen miR-137 que se asocia con esquizofrenia, también muestra asociación con autismo (Zhao & Nyholt, 2017). Como objetivo a futuro, sería deseable hacer un estudio de asociación de variantes en miR-137 y autismo en la muestra costarricense.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo y es la principal causa de demencia. Se caracteriza por una disminución progresiva en funciones cognitivas que lleva a una completa dependencia para las actividades diarias. En Costa Rica, ante el aumento proporcional en la población de individuos de edades avanzadas y su riesgo para el desarrollo de este tipo de demencia, la enfermedad de Alzheimer representa una carga con un costo elevado. El sistema de salud pública está empezando a dedicar recursos para instaurar programas de tamizaje para enfermedades neurodegenerativas (Wesseling et al., 2013). Esto es especialmente importante dado que se espera que la prevalencia global general de demencia se duplique cada 20 años (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Se considera que la enfermedad tiene una etiología compleja, donde

tanto los genes como el ambiente juegan un papel importante en su desarrollo (Reitz et al., 2011; Mayeux & Stern, 2012). El principal factor de riesgo en casos esporádicos de enfermedad de Alzheimer es un haplotipo en el gen que codifica para apolipoproteína E (*APOE*), y ha sido replicado en múltiples estudios (Lambert & Amouyel, 2011). La asociación del alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* y su interacción con la edad fueron evaluadas por Valerio et al. (2014) en una muestra de casos y controles de la población de Costa Rica. Se encontró que el alelo $\epsilon 4$ está asociado con demencia en los individuos de menos de 90 años ($X^2 = 12.35$, $df = 1$, $P < 0.001$; $OR = 7.03$, $CI = 2.07, 23.82$). Sin embargo, como se ha mostrado en estudios previos (Farrer et al., 1997), esta asociación se pierde en el grupo de edad más avanzada, lo cual sugiere un modelo de sobrevivientes para el envejecimiento cognitivo exitoso en edades avanzadas extremas (Valerio et al., 2014).

Discusión

El estudio de la base genética de los trastornos psiquiátricos, y en general de las enfermedades complejas, representa un fuerte reto debido a la existencia de múltiples factores genéticos de riesgo y un papel determinante de factores ambientales para el desarrollo de estas. En la investigación en estos temas se ha visto una evolución en el tiempo en las estrategias utilizadas. Inicialmente se trabajó con individuos emparentados (familias, parejas de hermanos) y se realizaron análisis de ligamiento. Los primeros esfuerzos de mapeo genético para trastornos psiquiátricos en Costa Rica fueron estudios de ligamiento. Sin embargo, aunque esta estrategia ha sido altamente exitosa para enfermedades con herencia mendeliana, no ha sucedido lo mismo con las enfermedades complejas (Altshuler, Daly, & Lander, 2008). Posteriormente se desarrollaron un gran número de estudios de asociación genética a nivel de todo el genoma (GWAS) para muchas enfermedades y con tamaños de muestra en el orden de miles de individuos. El objetivo de estos GWAS es identificar variantes genéticas relativamente comunes que aporten al riesgo de desarrollar los distintos trastornos (Visscher et al., 2017). El estudio genético de los trastornos psiquiátricos no ha sido la excepción. El gran número de estudios tipo GWAS en esta área ha resultado en la identificación de más de 200 loci con significancia a nivel de todo el genoma que contribuyen al riesgo de desarrollar enfermedad mental (Sullivan et al., 2017). En Costa Rica, los estudios de asociación para estos trastornos se desarrollaron con base en un diseño experimental con tríos (padres con un hijo afectado). Los GWAS han demostrado que los trastornos psiquiátricos son altamente poligénicos, con altos números de loci involucrados, la mayoría de los cuales tienen un efecto pequeño o muy pequeño sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad. Desafortunadamente, en la mayoría de los loci identificados por medio de GWAS no se han identificado genes de riesgo para enfermedad mental (Manolio, 2010; Seifuddin et al., 2012). Además, se sugiere que la mayoría de las variantes más frecuentes de efecto menor que es posible detectar (porque el tamaño de su efecto es suficientemente grande para que sea estadísticamente significativo en los estudios de GWAS y tamaño de muestras posible) ya se han detectado.

La evidencia reciente sugiere que las variantes raras de efecto mediano o fuerte están involucradas una proporción importante de las enfermedades humanas (McClellan & King, 2010). Estas variantes poco comunes pueden contribuir a explicar parte de la heredabilidad faltante, la arquitectura genética, biología y fisiopatología de los trastornos mentales mayores. Entre estas están los CNVs, las mutaciones de novo (que no están presentes en los padres) y los SNPs muy

poco comunes que se presentan en pocas familias. A diferencia de los SNPs implicados en los GWAS, las variantes raras, especialmente las de pérdida de función de un gen o que afectan la expresión de la proteína, proporcionan evidencia más directa de la relación biológica entre un gen y un fenotipo (Marouli et al., 2017; MacArthur et al., 2012; Veltman & Brunner, 2012). Existe actualmente, por lo tanto, una tendencia al regreso a estudios con familias en búsqueda de variantes raras. Un estudio nuestro vigente consiste en secuenciar el genoma completo en familias con al menos tres casos de trastornos mentales mayores (bipolar y esquizofrenia) y va en la línea de buscar CNVs y SNPs poco comunes e incluso privados (Glahn et al., 2018). Los tríos inicialmente reclutados hace 20 años van a ser útiles para la búsqueda de variantes de novo.

Por sus características, se sabe que las variantes raras tienen pocas aplicaciones clínicas (presentes en unas pocas o incluso una familia). La pretensión es que puedan contribuir a explicar vías biológicas y mejorar nuestro conocimiento acerca del desarrollo de trastornos psiquiátricos. Las familias también sirven para integrar el estudio de los factores ambientales contribuyentes. Si se logra descubrir variantes raras en algunas de ellas, es posible estudiar factores protectores y de riesgo psicosociales en estas familias. Como predeciblemente van a ser variantes muy raras, la forma de demostrar el resultado no es por estudios poblacionales sino por estudios de predicción bioinformática y estudios funcionales a nivel celular y con animales. Ya hemos iniciado este tipo de estudio (con líneas celulares y células madre pluripotentes inducidas o iPS) para variantes descubiertas en Costa Rica, como la sustitución de valina a leucina en el exón 11 del gen *NRG1* (Walss-Bass et al., 2006).

Estos estudios en familias también abordan el reto de que la clasificación de trastornos psiquiátricos según la categorización actual, que separa el trastorno bipolar y la esquizofrenia, no necesariamente refleja la biología y etiopatogenia de estas condiciones. Por lo anterior, hemos implementado otras estrategias para clasificar y categorizar a las personas con instrumentos como pruebas cognitivas y escalas psicológicas que no son dicotómicas (afectados/ no afectados), sino cuantitativas. También utilizamos clasificaciones sindrómicas y no diagnósticas, como es la presencia de psicosis, común al trastorno bipolar y la esquizofrenia.

La evolución de las estrategias de investigación en Costa Rica ha dado así un círculo completo. Se inició con el estudio de familias grandes con los pocos marcadores genéticos de los que se disponía en ese momento, seguido por los estudios de parejas de hermanos afectados y estudios de asociación en tríos, con 800-1000 SNPs repartidos por todo el genoma. En la actualidad, la accesibilidad de la secuenciación de genoma completo hace posible el regreso a estudios con familias en busca de estas variantes raras que alteran potencialmente el funcionamiento de una proteína y tienen un efecto mayor al muy pequeño efecto de las variantes de los estudios GWAS. Por último, es importante enfatizar que estudios genéticos en un país latinoamericano como Costa Rica tienen el valor de aportar información acerca de poblaciones que usualmente no han sido incluidas en los estudios de enfermedades complejas. La mayoría de las variantes descritas han sido identificadas en población europea, y en menor grado asiática, pero existe un vacío de información de poblaciones africanas y latinoamericanas que nuestras investigaciones están contribuyendo a subsanar. Nuestro grupo de investigación en psiquiatría genética ha contado en un cuarto de siglo con la colaboración de muchos investigadores y un gran número de estudiantes. Los resultados producidos por el grupo han sido posibles gracias a un constante trabajo colaborativo, internacional y multidisciplinario.

Declaración de ética: los autores declaran que todos están de acuerdo con esta publicación y que han hecho aportes que justifican su autoría; que no hay conflicto de interés de ningún tipo; y que

han cumplido con todos los requisitos y procedimientos éticos y legales pertinentes. Todas las fuentes de financiamiento se detallan plena y claramente en la sección de agradecimientos. El respectivo documento legal firmado se encuentra en los archivos de la revista.

Agradecimientos

A las muchas personas de las familias que voluntariamente han participado en las distintas investigaciones a lo largo de 25 años. A la Universidad de Costa Rica y a los entes que han financiado las investigaciones: National Institute of Health (NIH), Alzheimer Foundation, *International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology* (ICGEB), Brain and Behavior Research Foundation y UCR.

Referencias

1. Abecasis, G. R., Burt, R. A., Hall, D., Bochum, S., Doheny, K. F., Lundy, S. L., ... Karayiorgou, M. (2004). Genomewide scan in families with schizophrenia from the founder population of Afrikaners reveals evidence for linkage and uniparental disomy on chromosome 1. *American Journal of Human Genetics*, 74(3), 403-417. DOI: 10.1086/381713
2. Abelson, J. F., Kwan, K. Y., O'Roak, B. J., Baek, D. Y., Stillman, A. A., Morgan, T. M., ... State, M. W. (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 310(5746), 317-320. DOI: 10.1126/science.1116502
3. Altshuler, D., Daly, M. J., & Lander, E. S. (2008). Genetic Mapping in Human Disease. *Science*, 322(5903), 881-888. DOI: 10.1126/science.1156409
4. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* (4th ed., Vol. 1). Arlington, VA: American Psychiatric Association. DOI: 10.1176/appi.books.9780890423349
5. Andreasen, N. C. (1995). Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet*, 346(8973), 477-481.
6. Ávila, A. (2018). *Asociación entre el número de copias del VNTR del promotor interno del exón 3 del gen MIR137HG y la edad de inicio de la esquizofrenia en el Valle Central de Costa Rica* (Tesis de Licenciatura). Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
7. Badner, J. A., Koller, D., Foroud, T., Edenberg, H., Nurnberger, J. I., Zandi, P. P., ... Byerley, W. (2012). Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Molecular Psychiatry*, 17(8), 818-826. DOI: 10.1038/mp.2011.89
8. Barnett, J. H., & Smoller, J. W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), 331-343. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.080

9. Bauer, M., & Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46(Suppl. 4), 8-13.
10. Bemis, L. T., Chen, R., Amato, C. M., Classen, E. H., Robinson, S. E., Coffey, D. G., ... Robinson, W. A. (2008). MicroRNA-137 targets microphthalmia-associated transcription factor in melanoma cell lines. *Cancer Research*, 68(5), 1362-1368. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2912
11. Berrocal, M., Peskin, V., Weiss, N. T., Schuler, J., Monge, S., McGough, J. J., ... Mathews, C. (2011). Prevalencia y tamizaje del trastorno por déficit atencional con hiperactividad en Costa Rica. *Revista Argentina de Psiquiatria*, XXII, 337-342.
12. Beveridge, N J, Tooney, P. a, Carroll, A. P., Gardiner, E., Bowden, N., Scott, R. J., ... Cairns, M. J. (2008). Dysregulation of miRNA 181b in the temporal cortex in schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 17(8), 1156-1168. DOI: 10.1093/hmg/ddn005
13. Buizer-Voskamp, J. E., Muntjewerff, J.-W., Strengman, E., Sabatti, C., Stefansson, H., Vorstman, J. A. S., & Ophoff, R. A. (2011). Genome-wide analysis shows increased frequency of copy number variation deletions in Dutch schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 70(7), 655-662. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.02.015
14. Carmiol, N., Peralta, J. M., Almasy, L., Contreras, J., Pacheco, A., Escamilla, M. A., ... Glahn, D. C. (2014). Shared genetic factors influence risk for bipolar disorder and alcohol use disorders. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 29(5), 282-287. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2013.10.001
15. Chavarría-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., ... Escamilla, M. a. (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 147(3), 279-284. DOI: 10.1002/ajmg.b.30592
16. Chavarría-Siles, I., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, a, Contreras, S., Medina, R., ... Escamilla, M. a. (2007). TGFB-induced factor (TGIF): a candidate gene for psychosis on chromosome 18p. *Molecular Psychiatry*, 12(11), 1033-1041. DOI: 10.1038/sj.mp.4001997
17. Chavira, D. A., Garrido, H., Bagnarello, M., Azzam, A., Reus, V. I., & Mathews, C. A. (2008). A comparative study of obsessive-compulsive disorder in Costa Rica and the United States. *Depression and Anxiety*, 25(7), 609-619. DOI: 10.1002/da.20357
18. Chen, Y., Hancock, M. L., Role, L. W., & Talmage, D. A. (2010). Intramembranous valine linked to schizophrenia is required for neuregulin 1 regulation of the morphological development of cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*, 30(27), 9199-9208. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0605-10.2010

19. Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., Abbacchi, A. M., & Law, P. (2010). Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(11), 1349-1356. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.09101470
20. Contreras, J., Dassori, A., Medina, R., Raventos, H., Ontiveros, A., Nicolini, H., ... Escamilla, M. (2009). Diagnosis of schizophrenia in latino populations: a comparison of direct interview and consensus based multi-source methods. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *197*(7), 530-535. DOI: 10.1097/NMD.0b013e3181aac935
21. Contreras, J, Hare, L., Camarena, B., Glahn, D., Dassori, A., Medina, R., ... Escamilla, M. (2009). The serotonin transporter 5-HTTPR polymorphism is associated with current and lifetime depression in persons with chronic psychotic disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(2), 117-127. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01273.x
22. Contreras, J., Hare, E., Chavarría, G., & Raventós, H. (2018). Quantitative genetic analysis of anxiety trait in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *225*, 395-398. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.023
23. Contreras, J., Hare, E., Chavarría-Soley, G., & Raventós, H. (2018). Genome-wide QTL analysis for anxiety trait in bipolar disorder type I. *Journal of Affective Disorders*, *234*, 105-108. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.019
24. Contreras, J., Hare, E., Escamilla, M., & Raventos, H. (2012). Principal domains of quantitative anxiety trait in subjects with lifetime history of mania. *Journal of Affective Disorders*, *136*(1-2), e69-75. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.036
25. Contreras, J., Hare, E., Pacheco, A., Escamilla, M., & Raventos, H. (2010). Is subclinical anxiety an endophenotype for bipolar I patients? A study from a Costa Rican sample. *Journal of Affective Disorders*, *122*(3), 267-272. DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.017
26. Contreras, J., Hernández, S., Quezada, P., Dassori, A., Walss-Bass, C., Escamilla, M., & Raventos, H. (2010). Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with depression in Costa Rican schizophrenic patients. *Journal of Neurogenetics*, *24*(2), 83-89. DOI: 10.3109/01677060903583994
27. Cooper-Casey, K., Mésen-Fainardi, A., Galke-Rollins, B., Llach, M., Laprade, B., Rodriguez, C., ... Byerley, W. (2005). Suggestive linkage of schizophrenia to 5p13 in Costa Rica. *Molecular Psychiatry*, *10*(7), 651-656. DOI: 10.1038/sj.mp.4001640
28. Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *Lancet*, *381*(9878), 1654-1662. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7
29. Davis, L. K., Yu, D., Keenan, C. L., Gamazon, E. R., Konkashbaev, A. I., Derks, E. M., ... Scharf, J. M. (2013). Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS Genetics*, *9*(10), e1003864. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003864

30. DeLisi, L. E., Mesen, A., Rodriguez, C., Bertheau, A., LaPrade, B., Llach, M., ... Sherrington, R. (2002). Genome-wide scan for linkage to schizophrenia in a Spanish-origin cohort from Costa Rica. *American Journal of Medical Genetics*, 114(5), 497-508. DOI: 10.1002/ajmg.10538
31. Escamilla, M., Hare, E., Dassori, A. M., Peralta, J. M., Ontiveros, A., Nicolini, H., ... Almasy, L. (2009). A schizophrenia gene locus on chromosome 17q21 in a new set of families of Mexican and central american ancestry: evidence from the NIMH Genetics of schizophrenia in latino populations study. *The American Journal of Psychiatry*, 166(4), 442-449. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08040612
32. Escamilla, M., Lee, B. D., Ontiveros, A., Raventos, H., Nicolini, H., Mendoza, R., ... Dassori, A. (2008). The epsin 4 gene is associated with psychotic disorders in families of Latin American origin. *Schizophrenia Research*, 106(2-3), 253-257. DOI: 10.1016/j.schres.2008.09.005
33. Escamilla, M. A., McInnes, L. A., Service, S. K., Spesny, M., Reus, V. I., Molina, J., ... Freimer, N. B. (2001). Genome screening for linkage disequilibrium in a Costa Rican sample of patients with bipolar-I disorder: a follow-up study on chromosome 18. *American Journal of Medical Genetics*, 105(2), 207-213.
34. Escamilla, M. A., McInnes, L. A., Spesny, M., Reus, V. I., Service, S. K., Shimayoshi, N., ... Freimer, N. B. (1999). Assessing the feasibility of linkage disequilibrium methods for mapping complex traits: an initial screen for bipolar disorder loci on chromosome 18. *American Journal of Human Genetics*, 64(6), 1670-1678. DOI: 10.1086/302400
35. Escamilla, M., Ontiveros, A., Nicolini, H., Raventos, H., Mendoza, R., Medina, R., ... Almasy, L. (2007). A genome-wide scan for schizophrenia and psychosis susceptibility loci in families of Mexican and Central American ancestry. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(2), 193-199. DOI: 10.1002/ajmg.b.30411
36. Escamilla, M. A., Spesny, M., Reus, V. I., Gallegos, A., Meza, L., Molina, J., ... Freimer, N. B. (1996). Use of linkage disequilibrium approaches to map genes for bipolar disorder in the Costa Rican population. *American Journal of Medical Genetics*, 67(3), 244-253. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960531)67:3<244::AID-AJMG2>3.0.CO;2-N
37. Fallin, M. D., Lasseter, V. K., Liu, Y., Avramopoulos, D., McGrath, J., Wolyniec, P. S., ... Pulver, A. E. (2011). Linkage and association on 8p21.2-p21.1 in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 156(2), 188-197. DOI: 10.1002/ajmg.b.31154
38. Farrer, L., Cupples, L., Haines, J., Hyman, B., Kukull, W., Mayeux, R., ... van Dujin, C. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E

genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Jama*, 278(16), 1349. DOI: 10.1001/jama.1997.03550160069041

39. Ferreira, M. A. R., O'Donovan, M. C., Meng, Y. A., Jones, I. R., Ruderfer, D. M., Jones, L., ... Craddock, N. (2008). Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 40(9), 1056-1058. DOI: 10.1038/ng.209
40. Folstein, S. E., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews. Genetics*, 2(12), 943-955. DOI: 10.1038/35103559
41. Freimer, N. B., Reus, V. I., Escamilla, M. A., McInnes, L. A., Spesny, M., Leon, P., ... Sandkuijl, L. A. (1996). Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nature Genetics*, 12(4), 436-441. DOI: 10.1038/ng0496-436
42. Freimer, N. B., Reus, V. I., Escamilla, M., Spesny, M., Smith, L., Service, S., ... Sandkuijl, L. A. (1996). An approach to investigating linkage for bipolar disorder using large Costa Rican pedigrees. *American Journal of Medical Genetics*, 67(3), 254-263. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960531)67:3<254::AID-AJMG3>3.0.CO;2-N
43. Garner, C., McInnes, L. A., Service, S. K., Spesny, M., Fournier, E., Leon, P., & Freimer, N. B. (2001). Linkage analysis of a complex pedigree with severe bipolar disorder, using a Markov chain Monte Carlo method. *American Journal of Human Genetics*, 68(4), 1061-1064. DOI: 10.1086/319517
44. Giegling, I., Hosak, L., Mössner, R., Serretti, A., Bellivier, F., Claes, S., ... Rujescu, D. (2017). Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 18(7), 492-505. DOI: 10.1080/15622975.2016.1268715
45. Gladwin, T. E., Derks, E. M., Rietschel, M., Mattheisen, M., Breuer, R., Schulze, T. G., ... Ophoff, R. A. (2012). Segment-wise genome-wide association analysis identifies a candidate region associated with schizophrenia in three independent samples. *PloS One*, 7(6), e38828. DOI: 10.1371/journal.pone.0038828
46. Glahn, D. C., Almasy, L., Barguil, M., Hare, E., Peralta, J. M., Kent, J. W., ... Escamilla, M. A. (2010). Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 168-177. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.184
47. Glahn, D. C., Knowles, E. E. M., McKay, D. R., Sprooten, E., Raventós, H., Blangero, J., ... Almasy, L. (2014). Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal*

of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 165B(2), 122-130. DOI: 10.1002/ajmg.b.32221

48. Glahn, D. C., Nimgaonkar, V. L., Raventós, H., Contreras, J., McIntosh, A. M., Thomson, P. A., ... Blangero, J. (2018). Rediscovering the value of families for psychiatric genetics research. *Molecular Psychiatry*. DOI: 10.1038/s41380-018-0073-x
49. Gonzalez, S., Camarillo, C., Rodriguez, M., Ramirez, M., Zavala, J., Armas, R., ... Escamilla, M. (2014). A genome-wide linkage scan of bipolar disorder in Latino families identifies susceptibility loci at 8q24 and 14q32. *American Journal of Medical Genetics*, 165(6), 479-491. DOI: 10.1002/ajmg.b.32251
50. Gonzalez, S., Xu, C., Ramirez, M. E., Zavala, J. M., Armas, R., Contreras, S. A., ... Escamilla, M. (2013a). Family-based association of an ANK3 haplotype with bipolar disorder in Latino populations. *Translational Psychiatry*, 3, e265. DOI: 10.1038/tp.2013.40
51. Gonzalez, S., Xu, C., Ramirez, M., Zavala, J., Armas, R., Contreras, S. A., ... Escamilla, M. (2013b). Suggestive evidence for association between L-type voltage-gated calcium channel (CACNA1C) gene haplotypes and bipolar disorder in Latinos: a family-based association study. *Bipolar Disorders*, 15(2), 206-214. DOI: 10.1111/bdi.12041
52. Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
53. Greenberg, D. A., Cayanis, E., Strug, L., Marathe, S., Durner, M., Pal, D. K., ... Kang, H. (2005). Malic Enzyme 2 May Underlie Susceptibility to Adolescent-Onset Idiopathic Generalized Epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, 76(1), 139-146. DOI: 10.1086/426735
54. Guella, I., Sequeira, A., Rollins, B., Morgan, L., Myers, R. M., Watson, S. J., ... Vawter, M. P. (2014). Evidence of allelic imbalance in the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A in human dorsolateral prefrontal cortex. *Schizophrenia Research*, 152(1), 111-116. DOI: 10.1016/j.schres.2013.11.021
55. Gurling, H. M., Kalsi, G., Brynjolfson, J., Sigmundsson, T., Sherrington, R., Mankoo, B. S., ... Curtis, D. (2001). Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *American Journal of Human Genetics*, 68(3), 661-673. DOI: 10.1086/318788
56. Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J., & Harriss, L. (2005). Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 693-704.

57. Herzberg, I., Jasinska, A., García, J., Jawaheer, D., Service, S., Kremeyer, B., ... Ruiz-Linares, A. (2006). Convergent linkage evidence from two Latin-American population isolates supports the presence of a susceptibility locus for bipolar disorder in 5q31-34. *Human Molecular Genetics*, *15*(21), 3146-3153. DOI: 10.1093/hmg/ddl254
58. Ho, B.-C., Wassink, T. H., Ziebell, S., & Andreasen, N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *128*(1-3), 66-75. DOI: 10.1016/j.schres.2011.02.021
59. Holliday, E. G., Mowry, B. J., & Nyholt, D. R. (2008). A reanalysis of 409 European-Ancestry and African American schizophrenia pedigrees reveals significant linkage to 8p23.3 with evidence of locus heterogeneity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *147B*(7), 1080-1088. DOI: 10.1002/ajmg.b.30722
60. Hong, K. S., McInnes, L. A., Service, S. K., Song, T., Lucas, J., Silva, S., ... Freimer, N. B. (2004). Genetic mapping using haplotype and model-free linkage analysis supports previous evidence for a locus predisposing to severe bipolar disorder at 5q31-33. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *125B*(1), 83-86. DOI: 10.1002/ajmg.b.20091
61. Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, *468*(7321), 187-193. DOI: 10.1038/nature09552
62. Iyegbe, C., Campbell, D., Butler, A., Ajnakina, O., & Sham, P. (2014). The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *49*(2), 169-182. DOI: 10.1007/s00127-014-0823-2
63. Jasinska, A., Service, S., Jawaheer, D., DeYoung, J., Levinson, M., Zhang, Z., ... Freimer, N. B. (2009). A narrow and highly significant linkage signal for severe bipolar disorder in the chromosome 5q33 region in Latin American pedigrees. *American Journal of Medical Genetics*, *150B*(7), 998-1006. DOI: 10.1002/ajmg.b.30956
64. Kalthoff, C., Groos, S., Kohl, R., Mahrhold, S., & Ungewickell, E. J. (2002). Clint: A Novel Clathrin-binding ENTH-Domain Protein at the Golgi. *Molecular Biology of the Cell*, *13*(11), 4060-4073. DOI: 10.1091/mbc.E02-03-0171
65. Keen-Kim, D., Mathews, C. A., Reus, V. I., Lowe, T. L., Herrera, L. D., Budman, C. L., ... Freimer, N. B. (2006). Overrepresentation of rare variants in a specific ethnic group may confuse interpretation of association analyses. *Human Molecular Genetics*, *15*(22), 3324-3328. DOI: 10.1093/hmg/ddl408

66. Kukshal, P., Bhatia, T., Bhagwat, A. M., Gur, R. E., Gur, R. C., Deshpande, S. N., ... Thelma, B. K. (2013). Association study of neuregulin-1 gene polymorphisms in a North Indian schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, *144*(1-3), 24-30. DOI: 10.1016/j.schres.2012.12.017
67. Kutejova, E., Briscoe, J., & Kicheva, A. (2009). Temporal dynamics of patterning by morphogen gradients. *Current Opinion in Genetics & Development*, *19*(4), 315-322. DOI: 10.1016/j.gde.2009.05.004
68. Lambert, J.-C., & Amouyel, P. (2011). Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis? *Current Opinion in Genetics & Development*, *21*(3), 295-301. DOI: 10.1016/j.gde.2011.02.002
69. Leckman, J. F., Grice, D. E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., ... Pauls, D. L. (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(7), 911-917.
70. Lee, B. D., Walss-Bass, C., Thompson, P. M., Dassori, A., Montero, P. a, Medina, R., ... Escamilla, M. A. (2007). Malic enzyme 2 and susceptibility to psychosis and mania. *Psychiatry Research*, *150*(1), 1-11. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.06.001
71. Lencz, T., Szeszko, P. R., DeRosse, P., Burdick, K. E., Bromet, E. J., Bilder, R. M., & Malhotra, A. K. (2010). A schizophrenia risk gene, ZNF804A, influences neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, *35*(11), 2284-2291. DOI: 10.1038/npp.2010.102
72. Leon, C. A., Schumacher, J., Kluck, N., Herold, C., Schulze, T. G., Propping, P., ... Jamra, R. A. (2011). Association study of the GRIA1 and CLINT1 (Epsin 4) genes in a German schizophrenia sample. *Psychiatric Genetics*, *21*(2), 114. DOI: 10.1097/YPG.0b013e328341a334
73. Lewis, C. M., Levinson, D. F., Wise, L. H., DeLisi, L. E., Straub, R. E., Hovatta, I., ... Helgason, T. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, *73*(1), 34-48. DOI: 10.1086/376549
74. Li, D., Collier, D. A., & He, L. (2006). Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, *15*(12), 1995-2002. DOI: 10.1093/hmg/ddl122
75. Lindholm Carlström, E., Saetre, P., Rosengren, A., Thygesen, J. H., Djurovic, S., Melle, I., ... Jönsson, E. G. (2012). Association between a genetic variant in the serotonin transporter gene (SLC6A4) and suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, *8*, 24. DOI: 10.1186/1744-9081-8-24

76. Liu, Y., Blackwood, D. H., Caesar, S., de Geus, E. J. C., Farmer, A., Ferreira, M. A. R., ... Sullivan, P. F. (2011). Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 16(1), 2-4. DOI: 10.1038/mp.2009.107
77. MacArthur, D. G., Balasubramanian, S., Frankish, A., Huang, N., Morris, J., Walter, K., ... Tyler-Smith, C. (2012). A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science*, 335(6070), 823-828. DOI: 10.1126/science.1215040
78. MacIntyre, D. J., Blackwood, D. H. R., Porteous, D. J., Pickard, B. S., & Muir, W. J. (2003). Chromosomal abnormalities and mental illness. *Molecular Psychiatry*, 8(3), 275-287. DOI: 10.1038/sj.mp.4001232
79. Malhotra, A. K., Goldman, D., Mazzanti, C., Clifton, A., Breier, A., & Pickar, D. (1998). A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Molecular Psychiatry*, 3(4), 328-332.
80. Mamdani, M., McMichael, G. O., Gadepalli, V., Williamson, V., Parker, E. K., Haroutunian, V., & Vladimirov, V. I. (2013). Differential regulation of schizophrenia-associated microRNA gene function by variable number tandem repeats (VNTR) polymorphism. *Schizophrenia Research*, 151(1-3), 284-286. DOI: 10.1016/j.schres.2013.10.024
81. Manolio, T. A. (2010). Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 166-176. DOI: 10.1056/NEJMra0905980
82. Marballi, K., McCullumsmith, R. E., Yates, S., Escamilla, M. A., Leach, R. J., Raventos, H., & Walss-Bass, C. (2014). Global signaling effects of a schizophrenia-associated missense mutation in neuregulin 1: an exploratory study using whole genome and novel kinome approaches. *Journal of Neural Transmission*, 479-490. DOI: 10.1007/s00702-013-1142-6
83. Marballi, K., Quinones, M. P., Jimenez, F., Escamilla, M. A., Raventós, H., Soto-Bernardini, M. C., ... Walss-Bass, C. (2010). In vivo and in vitro genetic evidence of involvement of neuregulin 1 in immune system dysregulation. *Journal of Molecular Medicine*, 88(11), 1133-1141. DOI: 10.1007/s00109-010-0653-y
84. Marouli, E., Graff, M., Medina-Gomez, C., Lo, K. S., Wood, A. R., Kjaer, T. R., ... Lettre, G. (2017). Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*, 542(7640), 186-190. DOI: 10.1038/nature21039
85. Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., ... Scherer, S. W. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*, 82(2), 477-488. DOI: 10.1016/j.ajhg.2007.12.009

86. Martínez-Gras, I., Hoenicka, J., Ponce, G., Rodríguez-Jiménez, R., Jiménez-Arriero, M. A., Pérez-Hernandez, E., ... Rubio, G. (2006). (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(7), 437-441. DOI: 10.1007/s00406-006-0665-3
87. Mathews, C. A., & Grados, M. A. (2011). Familiality of Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder: heritability analysis in a large sib-pair sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(1), 46-54. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.10.004
88. Mathews, C, Amighetti, L. D. H., Lowe, T. L., Van De Wetering, B. J. M., Freimer, N. B., & Reus, V. I. (2001). Cultural Influences on Diagnosis and Perception of Tourette Syndrome in Costa Rica. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(4), 456-463. DOI: 10.1097/00004583-200104000-00015
89. Mathews, C., Jang, K. L., Herrera, L. D., Lowe, T. L., Budman, C. L., Erenberg, G., ... Reus, V. I. (2007). Tic symptom profiles in subjects with Tourette Syndrome from two genetically isolated populations. *Biological Psychiatry*, 61(3), 292-300. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.009
90. Mathews, C. A., Reus, V. I., Bejarano, J., Escamilla, M. A., Fournier, E., Herrera, L. D., ... Freimer, N. B. (2004). Genetic studies of neuropsychiatric disorders in Costa Rica: a model for the use of isolated populations. *Psychiatric Genetics*, 14(1), 13-23.
91. Maxwell, M. (1992) *Family Interview for Genetic Studies (FIGS): A Manual for FIGS*. Bethesda, MD: NIMH, Clinical Neurogenetics Branch.
92. Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), 1-18. DOI: 10.1101/cshperspect.a006239
93. McClellan, J. M., Susser, E., & King, M.-C. (2007). Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 190, 194-199. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.025585
94. McClellan, J., & King, M.-C. (2010). Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*, 141(2), 210-217. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.032
95. McGuffin, P., Rijsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., & Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 497-502. DOI: 10.1001/archpsyc.60.5.497
96. McInnes, L. a, Escamilla, M. a, Service, S. K., Reus, V. I., Leon, P., Silva, S., ... Freimer, N. B. (1996). A complete genome screen for genes predisposing to severe bipolar disorder in two Costa Rican pedigrees. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(23), 13060-13065.

97. McInnes, L., González, P. J., Manghi, E. R., Esquivel, M., Monge, S., Delgado, M. F., ... Castelle, K. (2005). A genetic study of autism in Costa Rica: multiple variables affecting IQ scores observed in a preliminary sample of autistic cases. *BMC Psychiatry*, 5, 15. DOI: 10.1186/1471-244X-5-15
98. McInnes, L. A., Nakamine, A., Pilorge, M., Brandt, T., Jiménez González, P., Fallas, M., ... Buxbaum, J. D. (2010). A large-scale survey of the novel 15q24 microdeletion syndrome in autism spectrum disorders identifies an atypical deletion that narrows the critical region. *Molecular Autism*, 1(1), 5. DOI: 10.1186/2040-2392-1-5
99. McInnes, L., Ouchanov, L., Nakamine, A., Jimenez, P., Esquivel, M., Fallas, M., ... Manghi, E. R. (2007). The NRG1 exon 11 missense variant is not associated with autism in the Central Valley of Costa Rica. *BMC Psychiatry*, 7, 21. DOI: 10.1186/1471-244X-7-21
100. McInnes, L. A., Service, S. K., Reus, V. I., Barnes, G., Charlat, O., Jawahar, S., ... Chen, H. (2001). Fine-scale mapping of a locus for severe bipolar mood disorder on chromosome 18p11.3 in the Costa Rican population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11485-11490. DOI: 10.1073/pnas.191519098
101. Miguel, E. C., Leckman, J. F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M. C., Hounie, A. G., Mercadante, M. T., ... Pauls, D. L. (2005). Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Molecular Psychiatry*, 10(3), 258-275. DOI: 10.1038/sj.mp.4001617
102. Mirow, A. L., Kristbjarnarson, H., Egeland, J. A., Shilling, P., Helgason, T., Gillin, J. C., ... Kelsoe, J. R. (1994). A linkage study of distal chromosome 5q and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 36(4), 223-229.
103. Moon, E., Rollins, B., Mesén, A., Sequeira, A., Myers, R. M., Akil, H., ... Vawter, M. P. (2011). Lack of association to a NRG1 missense polymorphism in schizophrenia or bipolar disorder in a Costa Rican population. *Schizophrenia Research*, 131(1-3), 52-57. DOI: 10.1016/j.schres.2011.06.024
104. Moreno-De-Luca, D., Mulle, J. G., Kaminsky, E. B., Sanders, S. J., Myers, S. M., Adam, M. P., ... Ledbetter, D. H. (2010). Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 87(5), 618-630. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.10.004
105. Morera, B., & Barrantes, R. (2004). Is the Central Valley of Costa Rica a genetic isolate? *Revista De Biología Tropical*, 52(3), 629-644.
106. Morera, B., Barrantes, R., & Marin-Rojas, R. (2003). Gene admixture in the Costa Rican population. *Annals of Human Genetics*, 67(Pt 1), 71-80.

107. Mowry, B. J., & Gratten, J. (2013). The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Molecular Psychiatry*, *18*(1), 38-52. DOI: 10.1038/mp.2012.34
108. Nakamine, A., Ouchanov, L., Jiménez, P., Manghi, E. R., Esquivel, M., Monge, S., ... McInnes, L. A. (2008). Duplication of 17(p11.2p11.2) in a male child with autism and severe language delay. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *146A*(5), 636-643. DOI: 10.1002/ajmg.a.31636
109. Ng, M. Y. M., Levinson, D. F., Faraone, S. V., Suarez, B. K., DeLisi, L. E., Arinami, T., ... Lewis, C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *14*(8), 774-785. DOI: 10.1038/mp.2008.135
110. Nurnberger, J. I., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., ... Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*, *51*(11), 849-859.
111. O'Donovan, M. C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., ... Cloninger, C. R. (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics*, *40*(9), 1053-1055. DOI: 10.1038/ng.201
112. Ophoff, R. A., Escamilla, M. A., Service, S. K., Spesny, M., Meshi, D. B., Poon, W., ... Freimer, N. B. (2002). Genomewide linkage disequilibrium mapping of severe bipolar disorder in a population isolate. *American Journal of Human Genetics*, *71*(3), 565-574. DOI: 10.1086/342291
113. Pacheco, A., Barguil, M., Contreras, J., Montero, P., Dassori, A., Escamilla, M. A., & Raventós, H. (2010). Social and clinical comparison between schizophrenia and bipolar disorder type I with psychosis in Costa Rica. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *45*(6), 675-680. DOI: 10.1007/s00127-009-0118-1
114. PAHO-WHO. (2013). *WHO-AIMS: Report on Mental Health Systems in Latin America and the Caribbean*. Washington, D.C.: Pan American Health Organization
115. Park, N., Joo, S. H., Cheng, R., Liu, J., Loth, J. E., Lilliston, B., ... Baron, M. (2004). Linkage analysis of psychosis in bipolar pedigrees suggests novel putative loci for bipolar disorder and shared susceptibility with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *9*(12), 1091-1099. DOI: 10.1038/sj.mp.4001541
116. Paunio, T., Ekelund, J., Varilo, T., Parker, A., Hovatta, I., Turunen, J. A., ... Peltonen, L. (2001). Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia

families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q. *Human Molecular Genetics*, 10(26), 3037-3048.

117. Perkins, D. O., Jeffries, C. D., Jarskog, L. F., Thomson, M., Woods, K., Newman, M. A., & Parker, J. S. (2007). microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Genome Biology*, 8(2), R27. DOI: 10.1186/gb-2007-8-2-r27
118. Petryshen, T. L., Middleton, F. A., Kirby, A., Aldinger, K. A., Purcell, S., Tahl, A. R., ... Sklar, P. (2005). Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Molecular Psychiatry*, 10(4), 366-374, 328. DOI: 10.1038/sj.mp.4001608
119. Pimm, J., McQuillin, A., Thirumalai, S., Lawrence, J., Queded, D., Bass, N., ... Gurling, H. (2005). The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein entropin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 76(5), 902-907. DOI: 10.1086/430095
120. Ramamoorthy, S., Bauman, A. L., Moore, K. R., Han, H., Yang-Feng, T., Chang, A. S., ... Blakely, R. D. (1993). Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(6), 2542-2546. DOI: 10.1073/pnas.90.6.2542
121. Raventós, H. & Contreras, J. (2017). El diagnóstico en psiquiatría: una discusión teórica y práctica para el abordaje clínico. *Acta Médica Costarricense*, 59(4), 134-137.
122. Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, 7(3), 137-152. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.2
123. Riley, B., Thiselton, D., Maher, B. S., Bigdeli, T., Wormley, B., McMichael, G. O., ... Kendler, K. S. (2010). Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Molecular Psychiatry*, 15(1), 29-37. DOI: 10.1038/mp.2009.109
124. Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., ... Myers, R. M. (1999). A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *American Journal of Human Genetics*, 65(2), 493-507. DOI: 10.1086/302497
125. Ronemus, M., Iossifov, I., Levy, D., & Wigler, M. (2014). The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nature Reviews. Genetics*, 15(2), 133-141. DOI: 10.1038/nrg3585
126. Ross, J., Badner, J., Garrido, H., Sheppard, B., Chavira, D. A., Grados, M., ... Mathews, C. A. (2011). Genomewide linkage analysis in Costa Rican families implicates chromosome 15q14 as a candidate region for OCD. *Human Genetics*, 130(6), 795-805. DOI: 10.1007/s00439-011-1033-6

127. Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 53-63. DOI: 10.1038/mp.2008.94
128. Scharf, J. M., Yu, D., Mathews, C. A., Neale, B. M., Stewart, S. E., Fagerness, J. A., ... Pauls, D. L. (2013). Genome-wide association study of Tourette's syndrome. *Molecular Psychiatry*, *18*(6), 721-728. DOI: 10.1038/mp.2012.69
129. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Consortium. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics*, *43*(10), 969-976. DOI: 10.1038/ng.940
130. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427. DOI: 10.1038/nature13595
131. Schulze, T. G., Detera-Wadleigh, S. D., Akula, N., Gupta, A., Kassem, L., Steele, J., ... McMahon, F. J. (2009). Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *14*(5), 487-491. DOI: 10.1038/mp.2008.134
132. Sebat, J., Levy, D. L., & McCarthy, S. E. (2009). Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends in Genetics: TIG*, *25*(12), 528-535. DOI: 10.1016/j.tig.2009.10.004
133. Segura-Wang, M., Raventós, H., Escamilla, M., & Barrantes, R. (2010). Assessment of genetic ancestry and population substructure in Costa Rica by analysis of individuals with a familial history of mental disorder. *Annals of Human Genetics*, *74*(6), 516-524. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00612.x
134. Segurado, R., Detera-Wadleigh, S. D., Levinson, D. F., Lewis, C. M., Gill, M., Nurnberger, J. I., ... Akarsu, N. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, *73*(1), 49-62. DOI: 10.1086/376547
135. Seifuddin, F., Mahon, P. B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., ... Zandi, P. P. (2012). Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *159B*(5), 508-518. DOI: 10.1002/ajmg.b.32057
136. Service, S., Molina, J., Deyoung, J., Jawaheer, D., Aldana, I., Vu, T., ... Freimer, N. (2006). Results of a SNP genome screen in a large Costa Rican pedigree segregating for severe bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, *141B*(4), 367-373. DOI: 10.1002/ajmg.b.30323

137. Sheppard, B., Chavira, D., Azzam, A., Grados, M. A., Umaña, P., Garrido, H., & Mathews, C. A. (2010). ADHD prevalence and association with hoarding behaviors in childhood-onset OCD. *Depression and Anxiety, 27*(7), 667-674. DOI: 10.1002/da.20691
138. Shink, E., Morissette, J., Villeneuve, A., Bordeleau, L., Rochette, D., Gagné, B., ... Barden, N. (2002). Support for the presence of bipolar disorder susceptibility loci on chromosome 5: heterogeneity in a homogeneous population in Quebec. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 26*(7-8), 1273-1277.
139. Shugart, Y. Y., Samuels, J., Willour, V. L., Grados, M. A., Greenberg, B. D., Knowles, J. A., ... Nestadt, G. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Molecular Psychiatry, 11*(8), 763-770. DOI: 10.1038/sj.mp.4001847
140. Sklar, P., Pato, M. T., Kirby, A., Petryshen, T. L., Medeiros, H., Carvalho, C., ... Pato, C. N. (2004). Genome-wide scan in Portuguese Island families identifies 5q31-5q35 as a susceptibility locus for schizophrenia and psychosis. *Molecular Psychiatry, 9*(2), 213-218. DOI: 10.1038/sj.mp.4001418
141. Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., ... Purcell, S. M. (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics, 43*(10), 977-983. DOI: 10.1038/ng.943
142. Sklar, P., Smoller, J. W., Fan, J., Ferreira, M. A. R., Perlis, R. H., Chambert, K., ... Purcell, S. M. (2008). Whole-genome association study of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry, 13*(6), 558-569. DOI: 10.1038/sj.mp.4002151
143. Smoller, J. W., & Finn, C. T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics, 123C*(1), 48-58. DOI: 10.1002/ajmg.c.20013
144. Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A., Yates, P., Steinthorsdottir, V., Gudfinnsson, E., ... St Clair, D. (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics, 72*(1), 83-87.
145. Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., ... Stefansson, K. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics, 71*(4), 877-892. DOI: 10.1086/342734
146. Steinberg, S., Mors, O., Børglum, A. D., Gustafsson, O., Werge, T., Mortensen, P. B., ... Stefansson, K. (2011). Expanding the range of ZNF804A variants conferring risk of psychosis. *Molecular Psychiatry, 16*(1), 59-66. DOI: 10.1038/mp.2009.149

147. Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C., Andreassen, O. A., Borglum, A., Breen, G., ... Consortium, P. G. (2017). Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *BioRxiv*, 115600. DOI: 10.1101/115600
148. Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
149. Tan, W., Wang, Y., Gold, B., Chen, J., Dean, M., Harrison, P. J., ... Law, A. J. (2007). Molecular Cloning of a Brain-specific, Developmentally Regulated Neuregulin 1 (NRG1) Isoform and Identification of a Functional Promoter Variant Associated with Schizophrenia. *Journal of Biological Chemistry*, 282(33), 24343-24351. DOI: 10.1074/jbc.M702953200
150. Tang, R. Q., Zhao, X. Z., Shi, Y. Y., Tang, W., Gu, N. F., Feng, G. Y., ... He, L. (2006). Family-based association study of Epsin 4 and Schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 11(4), 395-399. DOI: 10.1038/sj.mp.4001780
151. Torres, A. R., Prince, M. J., Bebbington, P. E., Bhugra, D., Brugha, T. S., Farrell, M., ... Singleton, N. (2006). Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1978-1985. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.11.1978
152. Tsai, S. J., Wang, Y. C., & Hong, C. J. (2000). Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*, 10(3), 149-151.
153. Ujike, H., Takaki, M., Nakata, K., Tanaka, Y., Takeda, T., Kodama, M., ... Kuroda, S. (2002). CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(5), 515-518. DOI: 10.1038/sj.mp.4001029
154. Valerio, D., Raventos, H., Schmeidler, J., Beeri, M. S., Villalobos, L. M., Bolaños-Palmieri, P., ... Silverman, J. M. (2014). Association of Apolipoprotein E-e4 and Dementia Declines with Age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 22(10), 957-960. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.03.008
155. van Grootheest, D. S., Cath, D. C., Beekman, A. T., & Boomsma, D. I. (2005). Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin Research and Human Genetics*, 8(5), 450-458. DOI: 10.1375/183242705774310060
156. Veltman, J. A., & Brunner, H. G. (2012). De novo mutations in human genetic disease. *Nature Reviews. Genetics*, 13(8), 565-575. DOI: 10.1038/nrg3241

157. Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *The American Journal of Human Genetics*, *101*(1), 5-22. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005
158. Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... Memish, Z. A. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, *380*(9859), 2163-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2
159. Walss-Bass, C., Escamilla, M. A., Raventos, H., Montero, A. P., Armas, R., Dassori, A., ... Almasy, L. (2005). Evidence of genetic overlap of schizophrenia and bipolar disorder: linkage disequilibrium analysis of chromosome 18 in the Costa Rican population. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *139B*(1), 54-60. DOI: 10.1002/ajmg.b.30207
160. Walss-Bass, C., Liu, W., Lew, D., Villegas, R., Montero, P., Dassori, A., ... Raventos, H. (2006). A novel missense mutation in the transmembrane domain of neuregulin 1 is associated with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *60*(6), 548-553. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.017
161. Walss-Bass, C., Montero, A., Armas, R., Dassori, A., Contreras, S., Liu, W., ... Escamilla, M. (2006). Linkage disequilibrium analyses in the Costa Rican population suggests discrete gene loci for schizophrenia at 8p23.1 and 8q13.3. *Psychiatric Genetics*, *16*(4), 159-168. DOI: 10.1097/01.ypg.0000218616.27515.67
162. Walss-Bass, C., Raventos, H., Montero, A. P., Armas, R., Dassori, A., Contreras, S., ... Escamilla, M. A. (2006). Association analyses of the neuregulin 1 gene with schizophrenia and manic psychosis in a Hispanic population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(4), 314-321. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2005.00631.x
163. Walss-Bass, C., Soto-Bernardini, M. C., Johnson-Pais, T., Leach, R. J., Ontiveros, A., Nicolini, H., ... Raventos, H. (2009). Methionine sulfoxide reductase: a novel schizophrenia candidate gene. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, *150B*(2), 219-225. DOI: 10.1002/ajmg.b.30791
164. Warburton, A., Breen, G., Rujescu, D., Bubb, V. J., & Quinn, J. P. (2015). Characterization of a REST-Regulated Internal Promoter in the Schizophrenia Genome-Wide Associated Gene MIR137. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(3), 698-707. DOI: 10.1093/schbul/sbu117
165. Wesseling, C., Román, N., Quirós, I., Páez, L., García, V., Mora, A. M., ... Steenland, K. N. (2013). Parkinson's and Alzheimer's diseases in Costa Rica: a feasibility study toward a national screening program. *Global Health Action*, *6*(3), 23061. DOI: 10.3402/gha.v6i0.23061

166. Williams, H. J., Norton, N., Dwyer, S., Moskvina, V., Nikolov, I., Carroll, L., ... O'Donovan, M. C. (2011). Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *16*(4), 429-441. DOI: 10.1038/mp.2010.36
167. Williams, N. M., Preece, A., Spurlock, G., Norton, N., Williams, H. J., Zammit, S., ... Owen, M. J. (2003). Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *8*(5), 485-487. DOI: 10.1038/sj.mp.4001348
168. Wray, N. R., & Gottesman, I. I. (2012). Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, *3*(July), 118. DOI: 10.3389/fgene.2012.00118
169. Xu, W., Cohen-Woods, S., Chen, Q., Noor, A., Knight, J., Hosang, G., ... Vincent, J. B. (2014). Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1. *BMC Medical Genetics*, *15*, 2. DOI: 10.1186/1471-2350-15-2
170. Yu, D., Mathews, C. A., Scharf, J. M., Neale, B. M., Davis, L. K., Gamazon, E. R., ... Pauls, D. L. (2015). Cross-disorder genome-wide analyses suggest a complex genetic relationship between Tourette's syndrome and OCD. *The American Journal of Psychiatry*, *172*(1), 82-93. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13101306
171. Zhang, R., Valenzuela, R. K., Lu, S., Meng, L., Guo, T., Du, X., ... Ma, J. (2011). Is the conserved mammalian region of ZNF804A locus associated with schizophrenia? A population-based genetics analysis. *Schizophrenia Research*, *133*(1-3), 159-164. DOI: 10.1016/j.schres.2011.09.012
172. Zhang, R., Yan, J.-D., Valenzuela, R. K., Lu, S.-M., Du, X.-Y., Zhong, B., ... Ma, J. (2012). Further evidence for the association of genetic variants of ZNF804A with schizophrenia and a meta-analysis for genome-wide significance variant rs1344706. *Schizophrenia Research*, *141*(1), 40-47. DOI: 10.1016/j.schres.2012.07.013
173. Zhao, H., & Nyholt, D. R. (2017). Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Human Genetics*, *136*(2), 263-274. DOI: 10.1007/s00439-016-1755-6