

LOCI GENÉTICOS ASOCIADOS AL TRASTORNO BIPOLAR ESTUDIOS EN POBLACIÓN COLOMBIANA

OSPINA-DUQUE J. MD¹, OCHOA L. MD¹, GARCÍA J. EST. MSC¹, LÓPEZ C. MD¹, CALLE J. MD¹, CARVAJAL L. EST. PHD^{2,3}, SOTO I. EST. MSC², PINEDA N. MSC², DUQUE C. EST. MSC², MIRANDA A. EST. MSC¹, CUARTAS M. PSIC. Y BIOL², GÓMEZ, J. RES. III¹, AGUDELO A. RES. III¹, MONTOYA, G. RES. III¹, LÓPEZ M. TS¹, GALLO A. TO¹, MONTOYA P. HIST¹, PALACIO C. EST. MSC¹, BEDOYA G. BIOL. MSC², MCCARTHY M. MD. PHD⁴, REUS V. MD⁵, FREIMER N. MD. PHD⁵, RUIZ-LINARES A. MD. PHD^{2,3}

Objetivos: Caracterizar una muestra de familias y tríos de una población colombiana aislada para mapear loci involucrados en la vulnerabilidad al Trastorno Afectivo Bipolar tipo I (TAB-I). **Métodos:** Se recolectan tríos y genealogías utilizando las entrevistas FIGS-DIGS en miembros de las familias y posibles afectados. El poder para detectar ligamiento (PDL) se estima por simulación. El modelo utilizado asume una frecuencia para el alelo afectado de 0.003, penetrancias de 0.01, 0.81 y 0.9 y un marcador de cuatro alelos a 5cM del locus. **Resultados:** Se identificaron 28 familias con TAB-I, con 3.603 individuos y 160 afectados, y 246 tríos. Asumiendo homogeneidad genética y teniendo en cuenta la evidencia genética del mestizaje, las simulaciones mostraron PDL significativos de 100% para un LOD-score>3. Estamos examinando el desequilibrio promedio en tríos y tamizando en familias los cromosomas 12, 18 y 21. **Conclusión:** Tenemos un grupo significativo de familias y tríos pertenecientes a una población aislada con un poder para detectar ligamiento al Trastorno Afectivo Bipolar. Esto permite realizar estudios de ligamiento buscando genes involucrados en la vulnerabilidad al TAB-I en población Colombiana.

Palabras clave: Trastorno Afectivo Bipolar, Locus, Genética.

GENETIC LOCI ASSOCIATED TO BIPOLAR DISORDER. STUDIES IN COLOMBIAN POPULATION

Objectives: To characterize a sample of families and trios from an isolated colombian population, in order to map loci involved in vulnerability to Bipolar Mood Disorder type-I (BD-I). **Methods:** Trios and pedigrees using FIGS-DIGS interviews to family members and possibly affected were collected. Power to detect linkage (PDL) was estimated by simulation. Model used supposes an effector allele frequency of 0.003, penetrances of 0.01, 0.81, 0.9 and a 4-allele marker at 5cM of the locus. **Results:** 28 BD-I families including 3.603 individuals and 160 affected, and 246 trios were identified. Assuming genetic homogeneity and our recently found genetic cross breeding, simulations revealed meaningful PDL of 100% for LOD-score>3. We are now assessing background unbalance in trios, and screening families for chromosomes 12, 18 and 21. **Conclusion:** We have an informative set of BD-I families and trios belonging to an isolated population, which allow further linkage studies associated with BD-I in Colombian population.

Key words: Bipolar Mood Disorder; Locus; Genetic.

1 Programa de Investigación Psiquiatría Genética, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: jhos pina@epm.net.co

2 Laboratorio de Genética Molecular (GENMOL), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

3 Galton Laboratory, University College of London. Londres, Reino Unido.

4 Complex Traits Analysis Group, Imperial College Genetics and Genomics Research Institute Imperial College School of Medicine. Londres, Reino Unido.

5 Department of Psychiatry, University of California, San Francisco (UCSF). EEUU.

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores compromisos para la ciencia en este nuevo siglo es el estudio de los rasgos genéticamente complejos involucrados en las enfermedades humanas más comunes y de mayor impacto epidemiológico. Las enfermedades complejas ⁽¹⁾ son aquellas que siguen un modelo de herencia no mendeliano o de tipo poligénico multifactorial, las cuales están condicionadas por la interacción no lineal de diferentes rasgos entre sí, resultantes de la acción combinada de varios genes ⁽²⁾, y de factores epigenéticos que determinan diferentes variables como la vulnerabilidad o protección a la enfermedad, las características clínicas, la edad de inicio y la respuesta terapéutica entre otras ⁽³⁾. Para su investigación ofrecen retos mayores tales como la pureza en la definición del fenotipo, la determinación del estado de afección, la existencia de fenocopias, es decir de cuadros clínicos similares no asociados a susceptibilidad genética, y la heterogeneidad genética cuando diferentes mutaciones causan fenotipos similares ⁽⁴⁾.

Los hallazgos en este campo muy seguramente producirán cambios significativos en los paradigmas actuales de la medicina y las neurociencias básicas, en cuanto a la filosofía y conceptualización de salud y enfermedad, de la nosología, la clínica y el manejo de las afecciones más comunes de la humanidad.

El Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) y la mayoría de las principales psicopatologías son entonces enfermedades complejas. En las cuales, a pesar de haberse identificado un componente genético, ningún gen mayor implicado ha sido descubierto hasta el momento ⁽⁵⁻⁹⁾. Dadas las características de un rasgo complejo, el mapeo de loci (varios locus, o sitios específicos de un gen dentro de un cromosoma) involucrados en TAB puede ser complicado.

Ante la incertidumbre en la estimación de los parámetros de un modelo genético para rasgos complejos, el uso de la metodología de LOD Score (logaritmo del odds) en genealogías grandes ha sido bastante eficiente para poder iniciar un tamizaje o barrido genómico y detectar regiones cromosómicas con desequilibrio de ligamiento entre afectados y no afectados ⁽⁹⁾. El LOD (LS) score es un término estadístico que indica que tan ligados o no están dos loci o un rasgo, en este caso el fenotipo bipolar, a determinados locus. Un LS igual a tres ($Z=3$), especialmente en enfermedades complejas, indica 1.000 veces más probabilidades de encontrar ligamiento que no encontrarlo.

Así mismo, a fin de evitar la heterogeneidad de locus, es de gran utilidad la recolección de una o más genealogías extendidas, especialmente en poblaciones genéticamente aisladas ⁽⁹⁾ en las cuales la probabi-

lidad de tal heterogeneidad es presumiblemente más baja. Entre los esfuerzos que en la actualidad se hacen para identificar el patrón de herencia de TAB-I, se destaca el del grupo, colaborador nuestro, de Nelson Freimer en San Francisco, que estudiando un aislado genético humano de Costa Rica, encontró que el modo de herencia más probable es el dominante con penetrancia incompleta.

Las condiciones históricas de ese grupo humano se asemejan a las de la población del departamento de Antioquia, en la cual se ha documentado un aislamiento relativo desde la fundación por un grupo de Españoles e Indígenas, entre los siglos XVI y XVII y a finales del siglo XIX⁽¹⁰⁾. Además en Antioquia se ha probado un efecto fundador para enfermedades monogénicas tales como Alzheimer de inicio temprano^(11, 12) y Parkinson juvenil⁽¹³⁾, lo que indica la presencia de posibles focos genéticamente aislados dentro de la población. Recientemente, proporcionamos fuertes evidencias genéticas de mestizaje en Antioquia⁽¹⁴⁾, lo que sumado a los indicios de aislamiento propicia las condiciones para encontrar altos niveles de desequilibrio de ligamiento en la población.

En particular, al estudiar la procedencia geográfica de los casos de TAB-I en este departamento, encontramos un alto porcentaje de casos

en los municipios del oriente antioqueño, específicamente en aquellos que descienden del municipio de Marinilla, cuyo tronco es históricamente diferente al gran conglomerado antioqueño (paisa).

Debido a las condiciones de aislamiento de Antioquia, semejantes a las del Valle Central de Costa Rica y a la disponibilidad de pacientes con TAB-I en este departamento, hemos adoptado el modelo de herencia dominante con penetrancia incompleta propuesto por Freimer, para el estudio de la enfermedad en familias antioqueñas.

Aquí reportamos los poderes de las simulaciones para detectar ligamiento. Esto nos proporciona la información requerida para encontrar genes asociados a un rasgo en las familias, usando el modelo de un solo locus. Debido a que pueden existir diferentes genes involucrados en la heterogeneidad etiológica de TAB-I y otras enfermedades relacionadas, escogimos un fenotipo extremo de TAB que cumpliera con todos los criterios para TAB-I, es decir pacientes con historia clara de episodios de manía (no solo hipomanía) y depresión primarias.

MÉTODOS

SELECCIÓN FAMILIAS

Seleccionamos familias antioqueñas con al menos cuatro individuos afectados por TAB-I en dos generaciones adyacentes. Los casos fueron

identificados mediante los registros clínicos de tres instituciones hospitalarias del Valle de Aburrá: el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, la Clínica Samein y el Hospital Mental de Antioquia. Los familiares posiblemente afectados se identificaron a través de la entrevista FIGS (*Familiar Interview for Genetic Studies*) realizada por el equipo de trabajo social. Cuatro psiquiatras clínicos realizaron la entrevista diagnóstica DIGS (*Diagnostic Interview for Genetic Studies*)⁽¹⁵⁾ a los casos índices y a los posibles afectados. Luego un grupo de 3 clínicos expertos en Trastornos del Afecto realizan un sistema de Mejor Estimativo Diagnóstico (MED) por unanimidad o consenso evaluando el DIGS y todo el material clínico recolectado. De modo sistemático recolectamos información sobre cada familia, los nombres, fechas y lugares de nacimiento de los ancestros, comenzando con los parientes en primer grado hasta incluir los ocho bisabuelos, extendiendo las genealogías mediante los programas Cyrillic 2.1.3 y Family Origins 5.0. Para documentar la composición y los ancestros comunes entre familias utilizamos también registros parroquiales y civiles. Los individuos seleccionados tenían al menos seis bisabuelos nacidos en Antioquia y cumplían los criterios diagnósticos del DSM IV para TAB-I con base en los registros hospitalarios y en la entrevista diagnóstica.

ESTIMACIÓN DEL PODER PARA DETECTAR LIGAMIENTO

Las simulaciones de poder se realizaron usando el programa SLINK^(16,17) con 100 réplicas, asumiendo un modelo dominante con penetrancias de 0.01, 0.81 y 0.9 (genotipos NN-ND-ND), correspondiente a 81% en heterocigóticos y 90% en homocigóticos dominantes. Presumimos una frecuencia de 0.003 para el alelo afectado y una tasa de fenocopias de 0.01. Las simulaciones se hicieron asumiendo un marcador de cuatro alelos de frecuencias iguales y a una distancia de 5 cM ($q=0.05$) del locus de la enfermedad. En las simulaciones sólo los pacientes vivos con TAB-I fueron tomados como afectados, aquellos con TAB-I muertos fueron simulados como desconocidos y el resto de individuos, incluyendo aquellos con otros trastornos psiquiátricos, fueron asumidos como no afectados.

RESULTADOS

Se evaluaron 28 familias, todas originarias del oriente del departamento de Antioquia, específicamente de municipios en el área de colonización del municipio de Marinilla, esperando con esto evitar la heterogeneidad de locus. Al rastrear las estirpes de los fundadores de la zona de colonización de Marinilla encontramos ancestros comunes para las familias bip7 y bip8 en el siglo XVIII. En la actualidad estamos estudiando la posible existen-

cia de ancestros comunes en las demás familias y entre éstas con una serie de casos esporádicos y de tríos existentes en nuestra base de datos, esto podría disminuir la posibilidad de heterogeneidad y aumentar el poder de de las familias.

Hemos clasificado nuestras familias en categorías A, B y C de acuerdo al LOD Score (LS) promedio obtenido por las simulaciones de poder ($q = 0.05$), al análisis de la genealogía y a la disponibilidad de la familia, jerarquizadas de mayor a menor informatividad para los objetivos del estudio. Las características generales de estas familias se muestran en

la tabla 1 y los resultados del la simulación en la tabla 2.

Dentro de las familias tipo A, la más informativa es la familia bip7 (tabla 2 y figura 1), que muestra un 51% de probabilidad de alcanzar un LS mayor de 3. La familia bip27 es la segunda más informativa y presenta un 37% de probabilidad de obtener LS mayor de 3. En caso de que los individuos sospechosos para TAB-I, tanto vivos como muertos, lograran confirmarse, se obtendría un total de 121 pacientes con la enfermedad, lo que representaría aproximadamente el 10% del total de individuos existentes en las diez

Tabla 1

Familias mas informativas (Categoría A) con TAB-I de Antioquia-Colombia								
Familias A	Total Individuos	Vivos	TAB-I Vivos	TAB-I Muertos	PosibleTAB-I Vivos	Posible TAB-I Muertos	Otro Trastorno (Vivos/Muertos)	Trastorno (Vivos/Muertos)
bip7	477	403	12	9	4	3	11/1	40
bip8	228	190	7	3	3	1	12/1	21
bip13	75	29	4	0	1	0	2/0	6
bip14	68	34	11	1	1	0	2/1	14
bip16	84	58	5	0	4	3	2/0	7
bip18	28	27	4	0	4	1	0/0	8
bip24	38	31	2	0	2	1	1/0	4
bip25	56	45	2	0	4	3	0/0	2
bip26	58	50	4	0	6	2	0/0	4
bip27	72	31	8	2	2	0	2/0	15

Tabla 2

Poder para Detectar Ligamiento en Porcentaje LOD score (Z) en familias A				
Familia	Z>1	Z>2	Z>3	Z promedio (theta 0.05)
bip7	87	73	51	2.91
bip8	62	18	5	0.4
bip13	45	20	5	0.98
bip14	75	40	17	1.72
bip16	71	56	25	2.11
bip18	31	11	1	0.67
bip24	36	9	0	0.61
bip25	29	9	3	0.5
bip26	75	49	16	1.83
bip27	87	67	37	2.43
TOTAL	100	100	100	12.30

bip27, en contraste con el 4.4% en la familia bip7, que es la familia más informativa y extensa de las presentadas aquí. La densidad de individuos con TAB-I es en promedio de 8.2% en las familias tipo A.

Otros trastornos psiquiátricos, diferentes de TAB-I, encontrados en nuestras familias, fueron TAB-II, Trastorno depresivo mayor y Trastorno por abuso de sustancias, siendo el último el más frecuente.

familias tipo A (tabla 1). La mayor densidad de individuos con TAB-I se observó en la familia bip14 (18%), seguida por las familias bip18 y

Al analizar en conjunto el grupo de familias tipo A, el LS promedio obtenido fue de 12.3 (tabla 2 y figura 2) con un $q = 0.05$, que corresponde a la máxima distancia

Figura 1

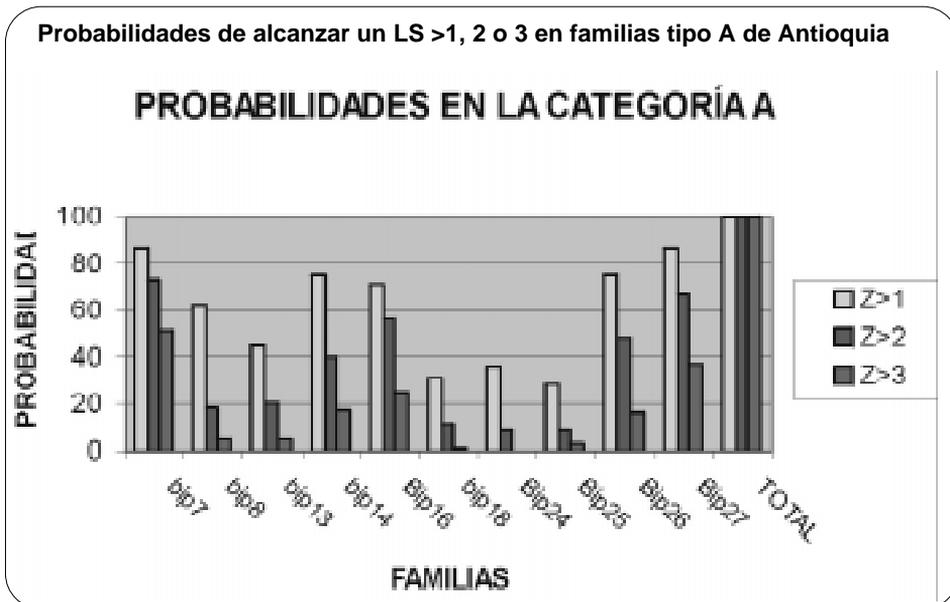
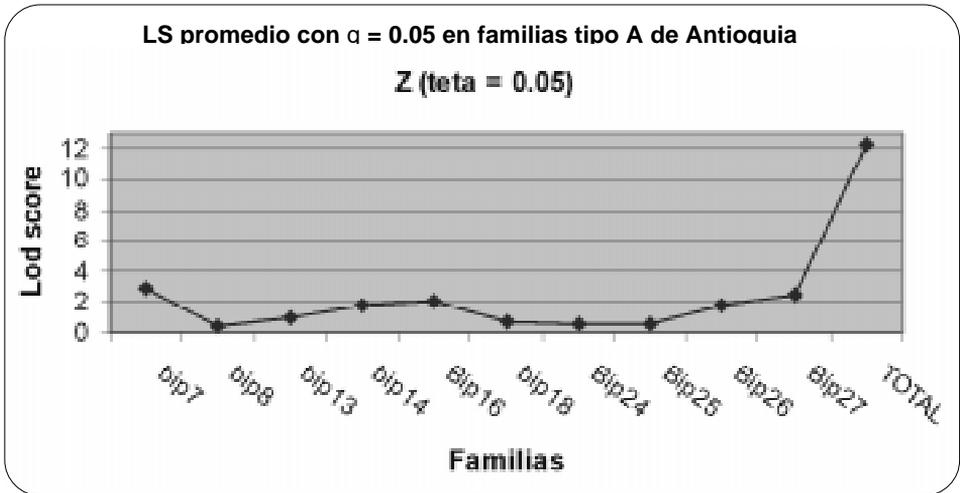


Figura 2



posible entre un marcador y el locus para TAB-I en un mapa con marcadores en una densidad promedio de 10cM. Si se asume la posibilidad de homogeneidad genética la probabilidad de alcanzar un LS de 3 es del 100%, esto plantea una excelente perspectiva ya que los altos valores de LS disminuyen la probabilidad de falsos positivos.

DISCUSIÓN

Aunque ha habido discusión acerca del uso del método del LS en este tipo de estudios debido a que los parámetros genéticos, principalmente el modo de herencia, deben ser especificados previamente, éste se acepta teniendo en cuenta que el máximo LS corregido no disminuye sustancialmente el poder para detectar ligamiento, comparado con el obtenido si se pudiera usar el verdadero modo de herencia, y que asumir un modelo mendeliano sim-

ple funciona bastante bien aun cuando el modelo real sea mucho más complejo ⁽¹⁸⁾.

Nuestros resultados son una aproximación cautelosa porque el fenotipo de los afectados fue definido estrechamente y la mayor parte del poder para detectar ligamiento se deriva de los individuos afectados, como propuso McInnes ⁽⁹⁾.

En conclusión, hemos evaluado 28 familias extendidas con por lo menos cuatro individuos con TAB-I, de las cuales las más informativas, las de categoría A, son suficientes para detectar claves de ligamiento usando la metodología del LS. Hay una alta probabilidad de confirmar nuestras suposiciones dado que se ha demostrado herencia por un único locus mayor para TAB-I, aunque no para otros trastornos psiquiátricos ^(6,7).

Recientemente hemos documentado evidencia de mestizaje genético existente en la población antioqueña ⁽¹⁴⁾ y teniendo en cuenta que la mayoría de las familias provienen del área de colonización de Marinilla, es posible que se den dos condiciones. La primera que no existe heterogeneidad de locus en la muestra de nuestro estudio, lo que garantiza la obtención de un LS muy similar al de las simulaciones, en caso de que se logre probar la existencia de un locus ligado en estas familias. La segunda que puede encontrarse desequilibrio de ligamiento en nuestra población, lo cual podría ayudarnos en el mapeo de algún locus mayor para TAB-I en familias antioqueñas. En la actualidad estamos determinando el desequilibrio de ligamiento promedio en las familias antioqueñas. También se están comenzando estudios con endofenotipos ⁽¹⁹⁾ y la genotipificación de

marcadores en regiones candidatas de los cromosomas 12,18 y 21 ^(9,18).

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con aportes de la Universidad de Antioquia (Grants del CODI: CIM 9948, CIM 9911 y otros), Colciencias (Grant #1115-04-414-98, Cto. 324-98) y Wellcome Trust de Londres (Grant #056081, DFCM 3354). A quienes damos el reconocimiento por su valiosa ayuda y su confianza en nuestro programa de investigación.

Ofrecemos nuestros profundos agradecimientos a los pacientes, familias y comunidades que han colaborado con esta iniciativa, esperando contribuir más con su salud mental. Así como al Hospital San Vicente de Paúl, el Hospital Mental de Antioquia y la Clínica Samein.

REFERENCIAS

1. Terwilliger JD and Ott J. (1994) in Handbook of Human Genetic Linkage. The Johns Hopkins University press, Baltimore. pp 211.
2. Owen MJNB, Cardno AG, O'Donovan MC. (2000) Molecular Psychiatry. 5: 22-31.
3. Benjamin J, Eibstein RP, Belmaker RH. (2001) Genes for Human Personality Traits: "Endophenotypes" of Psychiatric Disorders?. The World Journal of Biological Psychiatry (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, United Kingdom). 2: 54-56
4. Ott J (1991) in Analysis of Human Genetic Linkage. The Johns Hopkins University press, Baltimore. Pp 147-148.
5. Freimer NB, and Reus VI. (1993) in The Molecular and Genetics Basis of Neurological Disease, eds. Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, and Kunkel L. (Butterworth, Boston), pp 957-965.
6. Pauls DL, Bailey JN, Carter AS, Allen CR and Egeland JA. (1995) Complex segregation analysis of old order Amish Families ascertained through Bipolar I individuals. Am J Med Genet. 60, 290-297
7. Spence MA, Kladman PL, Sadovnick AD, Bailey-Wilson JE, Ameli H and Remick RA. (1995) Bipolar Disorder: Evidence for a major locus. Am. J Med. Genet. 60, 370-376.
8. McInnes LA and Freimer NB. (1995) Mapping genes for psychiatric disorders and behavioral trait. Curr. Opin. Genet. Dev. 5,376-381.

9. McInnes LA, Escamilla MA, Service SK, Reus VE, Leon P, Silva S, Rojas E, Spesny M, Baharloo S, Blankenship K, Paterson A, Tyler D, Shimayoshi N, Tobey C, Batki S, Vinogradov S, Meza L, Gallegos A, Fournier E, Smith LB, Baronde SH, Sandkuui LA and Freimer NB. A complete genome screen for genes predisposing to severe Bipolar Disorder in two Costa Rican pedigrees. (1996) PNAS 93, 13060-13065.
10. Alvarez VM. Poblamiento y población en el valle de Aburra y Medellín, 1541-1951. In: Melo JO, editor. Historia de Medellín. Medellín. Suramericana, 1996.
11. Lendon CL, Martinez A, Behrens IM, Kosik KS, Madrigal L, Norton J et al. E280A PS-1 mutation causes Alzheimer's disease but age of onset is not modified by ApoE alleles. Hum Mutat 1997; 10(3):186-195
12. Lopera F, Ardilla A, Martinez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA et al (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. JAMA; 277(10): 793-799.
13. Pineda-Trujillo N, Carvajal-Carmona LG, Buritica O, Moreno S, Uribe C, Pineda D, Toro M, Garcia F, Arias W, Bedoya G, Ruiz-Linares A (2001). A novel Cys212Tyr founder mutation in parkin and allelic heterogeneity of juvenile parkinsonism in a population from north west Colombia. Neuroscience Letters 298 87-90.
14. Carvajal-Carmona L, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, McCarthy M, Montoya P, Alvarez VM, Bedoya G and Ruiz-Linares A (2000). Strong Amerind/White Sex Bias and Possible Sephardic Contribution among the Founders of a Population in Northwest Colombia. Am. J. Hum. Genet. 67:1287-1295.
15. Nurnberger Jr. JI, Blehar MC, Kaufman CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T (1994). Diagnostic Interview for Genetics Studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Iniative. Arch. Gen. Psychiatry. 51: 849-859.
16. Ott J (1989) Computer simulation methods in human linkage analysis. PNAS USA, 86: 4175-4178.
17. Weeks DE, Ott J, Lathrop GM (1990) SLINK: A general simulation program for linkage analysis. Am. J. Hum. Genet. 47(3) A204 (supplement).
18. Greenberg DA, Abreu P, and Hodge SE (1998). The power to detect linkage in a complex disease by means of simple LOD-score analysis. Am. J. Hum. Genet. 63: 870-879,.
19. Ospina-Duque J, Ruiz Linares A et al (2000). An association of bipolar mood disorder (type1) with the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. Neuroscience Letters 000: 1-4.



Autorretrato
Dibujo grafito
1979