



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Fernando
Facal Molina

Tesis doctoral

Genética de los trastornos
psiquiátricos: aproximaciones
genómicas asumiendo
poligenicidad y pleiotropía

Santiago de Compostela, 2023



TESIS DE DOCTORADO

**GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS
PSIQUIÁTRICOS: APROXIMACIONES
GENÓMICAS ASUMIENDO
POLIGENICIDAD Y PLEIOTROPÍA**

Fernando Facal Molina

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA MOLECULAR**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2023



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

D. Fernando Facal Molina

Título de la tesis: Genética de los trastornos psiquiátricos: aproximaciones genómicas asumiendo poligenicidad y pleiotropía

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 09 de enero de 2023.

Fdo. Fernando Facal Molina



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Genética de los trastornos psiquiátricos: aproximaciones genómicas
asumiendo poligenicidad y pleiotropía

D. Javier Costas Costas

D. Ángel María Carracedo Álvarez

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. Fernando Facal Molina, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación del doctorando fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 09 de enero de 2023.

Fdo. Javier Costas Costas

Fdo. Ángel María Carracedo Álvarez



CONFLICTO DE INTERESES

El doctorando declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la presente tesis doctoral

En Santiago de Compostela, 09 de enero de 2023.

Fdo. Fernando Facal Molina

AGRADECIMIENTOS

A Ángel Carracedo, mi tutor de tesis, por haber sido una brújula en un momento de incertidumbre. Gracias a él y a grandes figuras de la psiquiatría de Santiago de Compostela he elegido ejercer esta maravillosa especialidad y compaginarla con la investigación en genética.

A Javier Costas, mi director de tesis, por haberme enseñado el rigor de la ciencia y tantos conceptos de genética, bioinformática, estadística y hasta de psiquiatría. De su talento y gran dirección nace esta tesis.

A mis compañeros del Grupo de Genética Psiquiátrica del Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela y del Servicio de Psiquiatría de Santiago de Compostela. Los que ya se fueron y los que siguen. Por su gran apoyo técnico y emocional.

A mi familia y amigos. Por su apoyo incondicional y por perdonar las horas que les robo para dedicárselas a mi pasión: la ciencia.

A mis pacientes, quienes dan sentido a este trabajo.

Esta tesis fue realizada con la ayuda de un contrato Río Hortega del Instituto de Salud Carlos III (CM21/00013).

ÍNDICE

LISTA DE PUBLICACIONES	13
ABREVIATURAS	15
RESUMEN	19
1 INTRODUCCIÓN	27
1.1 Epidemiología de los trastornos mentales	27
1.2 Dimensionalidad de los trastornos mentales.....	28
1.3 Factor P de psicopatología general	37
1.4 Etiología y heredabilidad de los trastornos mentales	39
1.5 Variantes genéticas raras de alta penetrancia	44
1.6 Variantes genéticas comunes de baja penetrancia	47
1.7 Métodos poligénicos de estudio de la dimensionalidad de los trastornos mentales.....	58
1.8 Utilidad de la genética en la clínica psiquiátrica	71
2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	79
3 METODOLOGÍA.....	85
3.1 Muestras diana.....	85
3.2 Muestras descubrimiento	88
3.3 Métodos de cálculo de PRS	89
3.4 Análisis estadísticos.....	91
3.5 Aspectos éticos	93

4	RESULTADOS	97
4.1	Estudio 1: Genetic predisposition to alcohol dependence: The combined role of polygenic risk to general psychopathology and to high alcohol consumption	97
4.2	Estudio 2: Association between psychiatric hospitalizations of patients with schizophrenia and polygenic risk scores based on genes with altered expression by antipsychotics	109
4.3	Estudio 3: Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis	133
5	DISCUSIÓN GENERAL	153
5.1	PRS como predictor de fenotipos en la práctica clínica en psiquiatría	156
5.2	Factores poligénicos trans-diagnósticos	161
5.3	Factores poligénicos de diagnóstico	166
5.4	Factores poligénicos de presentación clínica.....	174
5.5	Puntos de mejora en la capacidad predictiva de los PRS	177
5.6	Limitaciones prácticas y éticas del uso de PRS en la práctica clínica	185
6	CONCLUSIONES	197
7	BIBLIOGRAFÍA	201

LISTA DE PUBLICACIONES

1. Facal F, Flórez G, Blanco V, Rodríguez J, Pereiro C, Fernández JM, Fariñas E, Estévez V, Gómez-Trigo J, Gurriarán X, Sáiz P, Vázquez FL, Arrojo M, Costas J; GenPol Study Group. Genetic predisposition to alcohol dependence: The combined role of polygenic risk to general psychopathology and to high alcohol consumption. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Apr 1;221:108556.
2. Facal F, Arrojo M, Paz E, Páramo M, Costas J. Association between psychiatric hospitalizations of patients with schizophrenia and polygenic risk scores based on genes with altered expression by antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Aug;146(2):139-150.
3. Facal F, Costas J. Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2023 Jan 17;252:189-197.

ABREVIATURAS

ADN:	ácido desoxirribonucleico
ARN:	ácido ribonucleico
AUDIT:	Alcohol Use Disorders Identification Test
AUDIT-C:	sub-test que mide la cantidad de consumo de alcohol
AUDIT-P:	sub-test que mide la problemática ocasionada por el consumo de alcohol
BOADICEA:	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
C+T:	clumping + threshold
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
CGH:	Comparative Genome Hybridization
CIE:	Clasificación Internacional de Enfermedades
CNV:	copy number variation
CPIC:	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
DPWG:	Dutch Pharmacogenetics Working Group
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
eQTL:	expression quantitative trait loci
EMA:	European Medicine Agency
ENIGMA:	Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta Analysis

ERS:	environmental risk score
ExprAP:	subconjunto de SNP de riesgo a esquizofrenia que modifican la expresión de genes que a su vez ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos
Factor P:	factor de psicopatología general
FDA:	Food and Drug Administration
GCTA:	genome-wide complex trait analysis
genomic SEM:	genomic structural equation modelling
GREML:	genomic relatedness matrix restricted maximum likelihood
GWAS:	genome-wide association study
h2 SNP:	heredabilidad basada en SNP
HiTOP:	Hierarchical Taxonomy of Psychopathology
HLA:	human leukocyte antigen
LDSR:	linkage disequilibrium score regression
MHC:	major histocompatibility complex
MTAG:	Multi-Trait Analysis of GWAS
NCI:	National Cancer Institute
NHGRI:	National Human Genome Research Institute
OR:	odds ratio
PCA:	principal component analysis
PGC:	Psychiatric Genomics Consortium
PRIMED:	Polygenic Risk Methods in Diverse Populations
PRS:	polygenic risk score
PRS-RS:	Polygenic Risk Score Reporting Standards
RDoC:	Research Domain Criteria

SCHEMA:	Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis
SCZ-PGC:	diferentes versiones de los GWAS de esquizofrenia del PGC
SNP:	single nucleotide polymorphism
SNV:	single nucleotide variant
TDAH:	trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA:	trastornos del espectro del autismo
TOC:	trastorno obsesivo compulsivo
VAC:	Variable Attention Control

RESUMEN

Los trastornos psiquiátricos son de etiología multifactorial, con factores genéticos y ambientales implicados. Las heredabilidades calculadas, aunque con un rango amplio entre diferentes trastornos mentales, son en general altas. En los últimos años la colaboración en grandes consorcios internacionales permitió que se avanzase en el conocimiento de las causas genéticas de los trastornos psiquiátricos, principalmente mediante los estudios GWAS (del inglés, *genome-wide association study*). El principal hallazgo fue que los trastornos mentales son muy poligénicos, es decir, en su causa intervienen muchas variantes genéticas comunes de bajo efecto cada una, principalmente SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism*), que se distribuyen a lo largo de todo el genoma y se suman para conferir un riesgo determinado. Otro hallazgo importante consistió en la evidencia de una gran pleiotropía en la genética de los trastornos mentales, es decir, estos comparten variantes genéticas de riesgo, tanto raras de alta penetrancia, como comunes de baja penetrancia. Este hallazgo es una evidencia más de la existencia de un continuo en la psicopatología psiquiátrica, es decir una nosología dimensional. Sin embargo, la psiquiatría, a día de hoy, tiene un enfoque práctico categorial, basado en las principales clasificaciones diagnósticas. Una visión dimensional ayudaría a explicar fenómenos comunes en psiquiatría como son la comorbilidad, la inestabilidad diagnóstica, la presencia de síntomas subclínicos en la población general, la heterogeneidad de presentación clínica dentro de un mismo diagnóstico o la inespecificidad de antecedentes familiares entre diferentes patologías psiquiátricas. Este continuo se puede dividir artificialmente en dos ejes imaginarios. Uno de ellos, longitudinal,

parte de la psicopatología subclínica en población general y va subiendo en gravedad hasta las formas de presentación más graves de cada trastorno. El otro eje, transversal, une bidireccionalmente a los diferentes trastornos entre sí, explicando la comorbilidad. Ambos ejes estarían conexiados por un factor P de psicopatología general. Este factor P se trata de un factor subyacente a toda la psicopatología, que se situaría encima de otros factores de orden inferior, para conferir riesgo a padecer cualquier trastorno mental. La evidencia de su existencia se replicó desde diferentes enfoques, incluyendo estudios genómicos. Algunos de estos estudios se basaron en el cálculo de riesgos poligénicos (PRS, del inglés *polygenic risk score*). Los PRS consisten en una suma de variantes genéticas de riesgo a un fenotipo determinado, ponderadas por su efecto calculado en un GWAS (muestra descubrimiento), en una muestra independiente (muestra diana). Diferentes estudios de asociación de PRS con fenotipos psiquiátricos han hecho crecer la evidencia acerca de la existencia de una nosología dimensional en ambos ejes mencionados, así como de la existencia del factor P de psicopatología general.

El objetivo general de esta tesis es contribuir al conocimiento de la arquitectura genética de la psicopatología, teniendo en cuenta la poligenicidad y pleiotropía, a través de los dos ejes imaginarios conexiados por el factor P de psicopatología general. Para ello se presentan tres estudios de PRS realizados en muestras de pacientes de dependencia de alcohol y esquizofrenia y controles, en su mayoría de origen gallego.

En el Estudio 1 se analiza un riesgo poligénico de factor P de psicopatología general (PRS de factor P) en una muestra compuesta por 524 pacientes con dependencia de alcohol y 729 controles. El PRS de factor P está calculado como el primer componente de un análisis de componentes principales de nueve PRS de trastornos mentales. Este PRS de factor P explicó más el fenotipo diagnóstico de

dependencia de alcohol frente a controles que cualquiera de los PRS de trastorno mental por separado y también más que el PRS de dependencia de alcohol. Este riesgo poligénico de factor P (o PRS de factor P) y el PRS de cantidad de consumo de alcohol (medido como cantidad de alcohol consumido por semana) son prácticamente independientes y actúan de una forma aditiva para conferir el riesgo a presentar dependencia de alcohol. Este resultado principal se mantuvo significativo en el subgrupo de pacientes sin comorbilidad psiquiátrica ni de consumo de otros tóxicos. Por lo tanto, este primer estudio de la tesis es una evidencia más de la existencia de un factor P de psicopatología general, en este caso a nivel genético, que predispone a la presentación de un trastorno mental, en este estudio la dependencia de alcohol. Se observa que la arquitectura genética de los pacientes con dependencia de alcohol también depende de otro componente, prácticamente independiente del factor P, que sería la predisposición genética a la cantidad de consumo de alcohol. Así, aquellos pacientes en los que concurran estos dos riesgos poligénicos (a psicopatología general y a cantidad de consumo de alcohol) tendrán más riesgo de presentar una dependencia de alcohol.

En el Estudio 2 se replica la relación entre el PRS de esquizofrenia y la gravedad de la misma, medida como número y duración de ingresos hospitalarios en psiquiatría, en una muestra compuesta por 427 pacientes de esquizofrenia con información clínica recogida retrospectivamente en la historia clínica electrónica en relación al número y tipo de ingresos psiquiátricos (unidad de hospitalización de agudos, media estancia y larga estancia). El resultado principal del Estudio 2 es que un pequeño subgrupo de variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia, que cumplen la característica de modificar la expresión de genes en cerebro (actúan como eQTL, del inglés *expression quantitative trait loci*) que a su vez ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos, explica más

la cronicidad de la esquizofrenia que el PRS de esquizofrenia. Además, permite clasificar a los pacientes según el riesgo de reingreso en una unidad de hospitalización de agudos. Esto no se debió simplemente a que estos SNP sean eQTL en cerebro, como se demostró en un análisis de permutaciones. Esta asociación se mantuvo significativa en todos los análisis secundarios, tales como diferentes definiciones de cronicidad, definición alternativa de edad teniendo en cuenta los fallecimientos, uso de clozapina como covariable, eliminación de pacientes ingresados en media estancia, debido a la heterogeneidad de la duración de los ingresos de estos pacientes, y eliminación de los pacientes ingresados en larga estancia anteriormente a la creación de la unidad de media estancia en 1993.

En el Estudio 3, en línea con el Estudio 2, se examina la relación entre el PRS de esquizofrenia y la gravedad de la misma, en este caso, medida como resistencia al tratamiento antipsicótico. Se utiliza la definición de paciente que no responde a dos antipsicóticos, pautados secuencialmente durante un tiempo suficiente y a una dosis terapéutica, o la definición de uso de clozapina en algún momento de la evolución del trastorno. Para ello, se realiza una revisión sistemática y meta-análisis de efectos fijos de estudios de asociación entre estas dos variables. El resultado principal fue que, pese a que solo uno de los cinco trabajos meta-analizados encontraba una asociación estadísticamente significativa entre PRS de esquizofrenia y resistencia al tratamiento, el meta-análisis de cinco trabajos (incluyendo nuestra propia muestra descrita en el Estudio 2) encontró una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables. Además, esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa cuando se llevó a cabo un meta-análisis de efectos aleatorios y en todos los meta-análisis en los que se dejaba fuera uno de los cinco trabajos. De esa manera complementa al Estudio 2, apoyando la hipótesis (en el eje longitudinal de gravedad) que a mayor gravedad de trastorno más

carga genética, en este caso de variantes genéticas comunes de riesgo a esquizofrenia.

Los resultados de los tres estudios aumentan la evidencia de la existencia de un continuo en la psicopatología, tanto en el eje longitudinal de la gravedad, como en el eje horizontal de la comorbilidad. Estos ejes pueden estar conexionados por un factor P de psicopatología general, con un componente poligénico.

1

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MENTALES

Los trastornos mentales causan mucho sufrimiento en la población. Gran parte de este sufrimiento es subjetivo y no medible, pero no por ello menos importante para aquellas personas que padecen un trastorno mental a lo largo de su vida y para su entorno. También hay datos objetivos que indican que el sufrimiento generado por los trastornos mentales es un problema importante y actual. Los trastornos mentales son frecuentes. Una de cada tres personas sufrirá un trastorno mental en algún momento de su vida. Incluso aquellos considerados trastornos mentales graves son también prevalentes. Por ejemplo, la esquizofrenia o el trastorno bipolar tienen una prevalencia a lo largo de la vida cercana al 1 % (Steel et al., 2014). Además, los trastornos mentales graves suelen debutar a edades jóvenes. Disminuyen las probabilidades de conseguir un trabajo estable, de tener un núcleo social de apoyo, formar una familia o tener descendencia (Eaton et al., 2008). Los trastornos mentales son una causa importante de mortalidad, así la gente que padece un trastorno mental tiene una esperanza de vida diez años menor que la población general. Aunque la mayor parte de este exceso de mortalidad se debe a causas naturales, no hay que olvidar el suicidio, el cual es una causa frecuente de mortalidad a nivel global. Así, 10,7 de cada 100.000 personas fallecen por suicidio al año en el mundo. De ellos un 90 % tienen un trastorno mental diagnosticado. Los trastornos mentales con mayor riesgo de suicidio son los trastornos afectivos, los trastornos por uso de sustancias (incluido el alcohol), el trastorno límite de la

personalidad y la esquizofrenia (Walker et al., 2015; Wasserman et al., 2021). Los trastornos mentales encabezan el ranking de enfermedades clasificadas por años vividos con discapacidad, suponiendo una carga económica importante para la sociedad, pues muchos de ellos, los más graves, suelen debutar antes de la entrada en el mundo laboral y persisten durante la vida de quien los padece. Así como otras especialidades médicas, como la oncología o la cardiología, han mejorado los parámetros de mortalidad y calidad de vida en las últimas décadas, esto no ha sucedido en el caso de la psiquiatría (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Vigo et al., 2016). Además de lo mencionado merece la pena recalcar que la enfermedad mental es un problema de actualidad epidemiológica, pues la patología mental ha aumentado en la población general tras la pandemia reciente COVID-19 (Bai et al., 2022; Fountoulakis et al., 2022; Ren & Guo, 2020; Vindegaard & Benros, 2020).

1.2 DIMENSIONALIDAD DE LOS TRASTORNOS MENTALES

La descripción de la psicopatología realizada por los clásicos de la psiquiatría, basada en el método fenomenológico, es muy rica en detalles (Abettan, 2015; Stanghellini, 2013). Sin embargo, actualmente el diagnóstico de los trastornos mentales se realiza en base a listados de unos pocos síntomas psicopatológicos y otros criterios temporales y de afectación, recogidos en las principales clasificaciones diagnósticas. Estas son el DSM-5 (del inglés, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), publicado en 2013 por la American Psychiatric Association, y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), de la Organización Mundial de la Salud, publicada en 1992. Esta última, a diferencia del DSM-5, también incluye enfermedades no psiquiátricas (Aftab & Ryznar, 2021; Shorter, 2015). Pese a que ya se ha redactado una versión más moderna, la CIE-11, publicada en junio de 2018, a día de hoy, en

nuestro entorno, se sigue usando de forma más extendida la CIE-10 (Krawczyk & Świącicki, 2020). Las clasificaciones diagnósticas actuales establecen criterios diagnósticos operativos que nacen del consenso entre expertos. Debido a que los diagnósticos, en dichas clasificaciones, se basan en la suma de una serie de síntomas (y otros criterios), las combinaciones de síntomas posibles para tener un mismo diagnóstico son múltiples. Esto da lugar a la heterogeneidad de presentación clínica intra-diagnóstica. Las mencionadas DSM-5 y CIE-10 clasifican a los trastornos mentales en categorías independientes entre ellas. Es decir, el sistema diagnóstico utilizado globalmente por los psiquiatras hoy en día es categorial. Esto ha demostrado su utilidad práctica a la hora de establecer diagnósticos, pronósticos y tratamientos, así como en investigación y principalmente para la comunicación sencilla entre profesionales. La última versión del DSM (DSM-5) pretendía originalmente tener una aproximación más dimensional, como la que ofrece en su sección III, aunque finalmente sigue siendo en su esencia una clasificación por categorías (Aftab & Ryznar, 2021; Artigas-Pallarés & Paula-Pérez, 2015).

Sin embargo, la práctica clínica y los estudios epidemiológicos orientan hacia la existencia de una realidad más compleja y dimensional en lo referente a la nosología psiquiátrica (Stein et al., 2013). Con un sistema de clasificación dimensional sería más fácil justificar la enorme comorbilidad existente entre los trastornos mentales, la inestabilidad diagnóstica, la heterogeneidad de presentación, la presencia de síntomas psicopatológicos subclínicos en la población general y la inespecificidad de los antecedentes familiares psiquiátricos.

Se entiende por comorbilidad a la ocurrencia contemporánea o sucesiva de al menos un trastorno adicional dado un trastorno índice. La comorbilidad en psiquiatría es más la regla que la excepción.

Siendo este un hallazgo ampliamente replicado en muestras de pacientes de diferentes orígenes. La regla del 50 % dice que el 50 % de pacientes que padecen un trastorno mental cumplen criterios diagnósticos para un segundo trastorno mental y a su vez el 50 % de quien cumple criterios para dos trastornos mentales también los cumple para un tercero, y así sucesivamente. La comorbilidad, además, se asocia con peor pronóstico (Andrews et al., 2002; Kessler et al., 2005; van Loo & Romeijn, 2015). Recientemente se estudiaron, en una muestra de más de cinco millones de personas nacidas en Dinamarca, los patrones de comorbilidad psiquiátrica entre categorías diagnósticas de la CIE-10 teniendo en cuenta el patrón de temporalidad. Las principales conclusiones de dicho estudio fueron que la comorbilidad en psiquiatría es generalizada, es decir, padecer cualquier trastorno mental índice, aumenta el riesgo de desarrollar cualquier otro trastorno mental adicional de cualquier tipo; hay un patrón temporal, siendo el riesgo de comorbilidad mayor durante los primeros meses después del debut de un trastorno mental; la comorbilidad es bidireccional para cualquier par de trastornos estudiados y algunos pares de trastornos tienen riesgos absolutos de ser comórbidos grandes, como es el caso de los trastornos afectivos y los de ansiedad. Así, aproximadamente un 30 % de los pacientes con diagnóstico de trastorno afectivo recibe también diagnóstico de trastorno de ansiedad a los 10 años de seguimiento (Plana-Ripoll et al., 2019).

Otro problema que surge con las clasificaciones actuales categoriales es el de la inestabilidad diagnóstica. Los trastornos mentales, aun no presentándose comórbidamente, comparten síntomas entre sus criterios diagnósticos y no es infrecuente que un paciente cambie de diagnóstico a lo largo de la evolución de su trastorno. Esto es más frecuente cuanto más próximos estén los trastornos en las clasificaciones diagnósticas, es decir, cuantos más síntomas

compartan (Artigas-Pallarés & Paula-Pérez, 2015). Los síntomas psicopatológicos, por lo tanto, son trans-diagnósticos, situándose en un *continuum*. Ejemplo de esto podrían ser los síntomas psicóticos, que no solo se dan en la esquizofrenia y trastornos relacionados, sino también en los trastornos afectivos, entre otros. Esto tiene su consecuencia en la mencionada inestabilidad diagnóstica. Por ejemplo, el cambio diagnóstico a lo largo de diez años tras un primer episodio psicótico se da en aproximadamente la mitad de los pacientes, siendo los diagnósticos más estables los de esquizofrenia y trastorno bipolar con síntomas psicóticos. Si bien lo más frecuente es que se cambie el diagnóstico a uno de estos dos trastornos también se da con relativa frecuencia el cambio de diagnóstico de trastorno bipolar a esquizofrenia (menos frecuente a la inversa) (Bromet et al., 2011; Heslin et al., 2015). En el ejemplo de los trastornos afectivos y la esquizofrenia, existe para aquellos pacientes que se encuentran en medio de este *continuum* el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, un diagnóstico intermedio, entre dos categorías no existe entre otras combinaciones frecuentes de pares diagnósticos, que se dan también como fenotipos intermedios, como podría ser el ejemplo del “trastorno esquizo-obsesivo” (Bottas et al., 2005).

Los tratamientos en psiquiatría también tienen una utilidad trans-diagnóstica. Así, diferentes trastornos mentales se benefician de los mismos grupos psicofarmacológicos y técnicas psicoterapéuticas. Un ejemplo es el uso de antipsicóticos, los cuales no solo tienen indicación para tratar la esquizofrenia y trastornos relacionados, sino también para la depresión resistente al tratamiento, como estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar, o para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) resistente al tratamiento, por no hablar de su uso fuera de ficha técnica en muchos otros diagnósticos, como es el ejemplo del trastorno límite de la personalidad (del Casale et al., 2019, 2021; Grinchii & Dremencov, 2020). En cuanto a las diferentes

técnicas de psicoterapia también se ve un patrón trans-diagnóstico similar. Existen técnicas de psicoterapia específicas para diferentes trastornos, desde diferentes encuadres teóricos. En este sentido, diferentes técnicas cognitivo-conductuales se utilizan para trastornos diferentes, como es el caso de la terapia cognitiva-conductual para la depresión, los trastornos de ansiedad o la esquizofrenia (Carpenter et al., 2018; Cuijpers et al., 2013; Nowak et al., 2016). También existen técnicas trans-diagnósticas, como es el caso del protocolo unificado para el tratamiento trans-diagnóstico de los trastornos emocionales, con una orientación cognitivo-conductual, para el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad y depresión (Barlow et al., 2020). Por otro lado, pese a la existencia de muchas técnicas de psicoterapia específicas, de diferentes encuadres teóricos, se han estudiado aquellos factores comunes a las mismas, hipotetizándose sobre su influencia en el efecto terapéutico. Algunos de estos factores comunes a las diferentes técnicas de psicoterapia tienen que ver con la empatía, calidez y autenticidad del terapeuta, así como con la capacidad de establecer una alianza terapéutica fuerte; con las expectativas del paciente de cara a la terapia y también con la consecución de una justificación que ayude al paciente a comprender el porqué de sus problemas (Cuijpers et al., 2019; J. D. Frank, 1976; Peterson, 2019).

Los trastornos mentales son muy heterogéneos en su presentación y en una misma categoría diagnóstica caben muchas variaciones, muy diferentes. En parte esto puede ser consecuencia de la estructura de las clasificaciones diagnósticas, ya que para un mismo diagnóstico caben muchas combinaciones de síntomas posibles. En algunos casos incluso se podría dar la situación de dos personas que comparten diagnóstico sin compartir ningún síntoma. La heterogeneidad intra-diagnóstica se da tanto en las diferentes combinaciones de síntomas posibles como en su forma de presentación en cuanto a la gravedad y respuesta al tratamiento, presentándose también en un *continuum* que no solo es

trans-diagnóstico, sino que parece ir también de la normalidad a los casos más graves, pasando por todos los grados intermedios de gravedad. Un ejemplo de esto serían los trastornos psicóticos. Así, se podría hacer una línea continua que, de menor a mayor gravedad, empezaría en los síntomas psicóticos subclínicos, existentes en la población general, y por lo tanto no recogidos en las clasificaciones actuales. Los síntomas psicóticos en la población general son relativamente frecuentes, con una prevalencia estimada del 5 % (van Os et al., 2009). Subiendo en gravedad seguiría el trastorno psicótico breve y esquizofreniforme y por último la esquizofrenia. Esta, a su vez se presenta, en cuanto a su gravedad, de forma heterogénea, existiendo pacientes resistentes a los tratamientos antipsicóticos de primera línea y diferentes grados de cronicidad, entendida como tendencia a las descompensaciones psicóticas (Allardyce et al., 2007). La heterogeneidad clínica lleva al problema del uso de diagnósticos inespecíficos, clasificados en el DSM-5 con el epígrafe “otro trastorno específico/inespecífico”. El problema del uso de esta codificación es que es menos informativa, naciendo incluso un problema ético de justicia, ya que una persona con un diagnóstico inespecífico contiene menos información de su problema en la codificación de su enfermedad.

Por último, los antecedentes familiares de trastornos mentales son poco específicos, así, tener un familiar con un trastorno mental confiere también riesgo a padecer otro trastorno mental diferente (Kendler et al., 2003; Smoller et al., 2017).

Existe un debate sobre el origen de los fenómenos de comorbilidad e inestabilidad diagnóstica en psiquiatría. Por un lado, se puede defender que la comorbilidad observada en psiquiatría se debe a la naturaleza de los trastornos mentales, con factores etiológicos compartidos. Por otro lado, se puede argumentar que la comorbilidad en psiquiatría es una consecuencia de la arbitrariedad con la que se

crean las clasificaciones diagnósticas. En ellas los diferentes trastornos comparten síntomas y apenas existen síntomas específicos de un diagnóstico. Hay varias formas en las que los cambios en las diferentes versiones de las clasificaciones diagnósticas pueden aumentar la tasa de comorbilidad. Estas son la progresiva división de las categorías diagnósticas existentes, aumentando las opciones diagnósticas; el cambio a unos criterios diagnósticos más laxos en la definición de algún trastorno, aumentando el riesgo de los diagnósticos falsos positivos, y, por último, la eliminación de algunos criterios de exclusión, que no permitían el diagnóstico de dos entidades a la vez. Es importante resaltar que ambas vertientes del debate no son incompatibles y que por lo tanto es probable que las tasas elevadas de comorbilidad se deban tanto a la existencia de factores etiológicos subyacentes comunes entre los trastornos mentales como a la arbitrariedad de los puntos de corte generados por las clasificaciones diagnósticas (Caspi & Moffitt, 2018; Maj, 2005; van Loo & Romeijn, 2015; Wakefield, 2016).

Una aproximación dimensional a la nosología psiquiátrica justificaría los fenómenos mencionados a lo largo de este punto y ayudaría a resolver el debate mencionado. Existen iniciativas que proponen una aproximación dimensional a la estructura de la psicopatología más allá de los diagnósticos psiquiátricos. Por un lado, la iniciativa Research Domain Criteria (RDoC), desarrollada por el National Institute of Mental Health, busca dominios dimensionales bio-conductuales trans-diagnósticos para guiar la investigación sobre las bases neurobiológicas de la psicopatología. Tiene por lo tanto una aplicación en investigación, no tanto en clínica. Por otro lado, Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP), desarrollada por un consorcio con el mismo nombre, propone una clasificación de la psicopatología dimensional y jerárquica. HiTOP se construyó con una base científica apoyada en investigaciones sobre la estructura de

la psicopatología. Organiza la psicopatología de acuerdo a patrones de covarianza de los diferentes signos, síntomas, comportamientos desadaptativos y rasgos. Así, propone un sistema nosológico dimensional y jerárquico que recoge tanto dimensiones más amplias, que explican la enorme comorbilidad en psiquiatría, como dimensiones más estrechas y específicas, que explican la heterogeneidad intra-diagnóstica. En este sentido es importante recalcar que HiTOP no recoge en su clasificación los diagnósticos psiquiátricos clásicos, sino que propone una reorganización de los síntomas, en base a la evidencia científica, en dimensiones. Por lo tanto, su motivación principal es de utilidad clínica (Kotov et al., 2021; Michellini et al., 2021). Una aproximación diagnóstica como la propuesta por HiTOP resolvería en parte los problemas mencionados de las clasificaciones diagnósticas. Definiría a cada paciente por sí mismo y evitaría el uso de diagnósticos inespecíficos, solventando el problema ético mencionado antes (Kotov et al., 2021).

En resumen, parece existir un *continuum* entre los trastornos mentales que iría en dos ejes imaginarios diferentes, representados en la Figura 1. Un eje longitudinal que va de la normalidad a la patología pasando por los diferentes grados de gravedad dentro de un mismo trastorno y un eje transversal que se da entre diferentes trastornos. Esto se podría explicar con la existencia de un factor común entre los trastornos mentales que se puede expresar en un momento dado (comorbilidad contemporánea), secuencialmente (comorbilidad sucesiva e inestabilidad diagnóstica) o trans-generacionalmente (antecedentes familiares de patologías mentales diferentes). Además, este factor común entre los trastornos mentales podría existir en aquellas personas con síntomas subclínicos, e ir aumentando progresivamente en diferentes grados de gravedad de la población. A este factor común a los trastornos mentales se le ha llamado factor P

de psicopatología general y será introducido a continuación (Caspi et al., 2014; Caspi & Moffitt, 2018; Selzam et al., 2018).

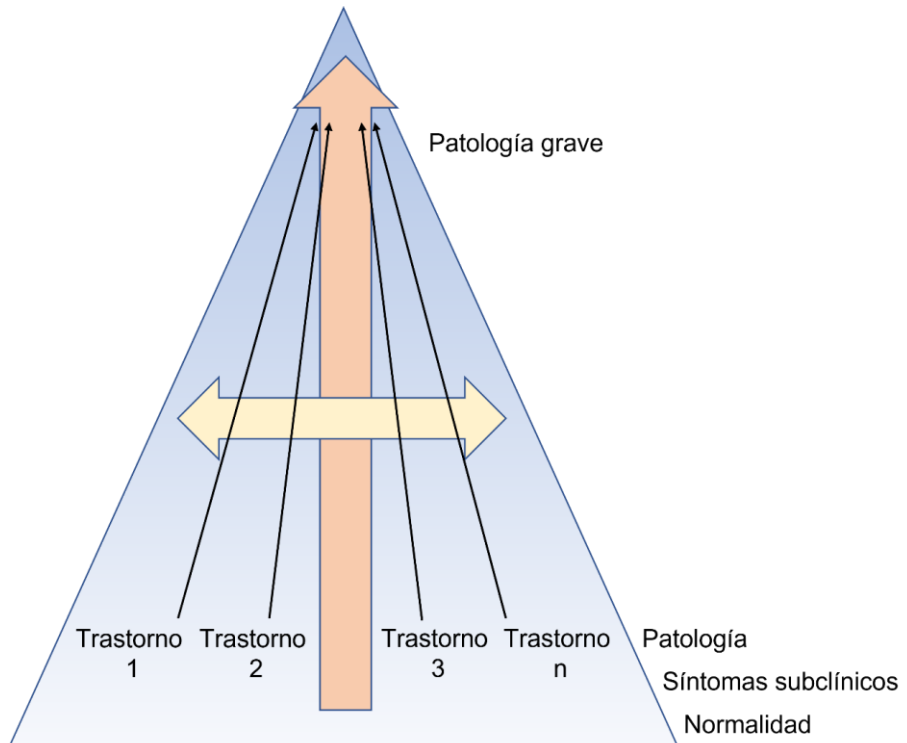


Figura 1. Dimensionalidad de los trastornos mentales representada en dos ejes imaginarios. Un eje longitudinal que va de la normalidad a la patología, pasando por los diferentes grados de gravedad. Representado en la figura en color naranja. El otro eje, transversal, de la comorbilidad e inestabilidad diagnóstica, va de unos trastornos a otros bidireccionalmente, en la figura representado en amarillo. Las flechas negras son diferentes trastornos mentales. Conforme suben en el eje de gravedad se van juntando, ya que a mayor gravedad mayor es la comorbilidad. El fondo azul representa el factor P de psicopatología general, mayor a mayor gravedad y comorbilidad. Elaboración propia.

1.3 FACTOR P DE PSICOPATOLOGÍA GENERAL

La gran comorbilidad existente entre los trastornos psiquiátricos se podría deber a la existencia de factores comunes entre ellos, que serían variables latentes y no observables directamente. Fue primero la psiquiatría infanto-juvenil quien clasificó a los trastornos mentales en internalizantes, psicopatología expresada “hacia dentro”, entre los que estarían principalmente los trastornos de ansiedad y depresión, y externalizantes, psicopatología expresada “hacia fuera”, principalmente trastornos de conducta, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno por uso de sustancias. A esta clasificación se añadieron en adultos los trastornos que se pueden manifestar con alteraciones en el contenido del pensamiento, bien sea a través de delirios u obsesiones (trastornos psicóticos, trastorno bipolar y TOC). Aunque esta clasificación explicaba mejor la comorbilidad entre los trastornos mentales intragrupo (ejemplo ansiedad y depresión) no explicaba la comorbilidad entre grupos, que también es frecuente. Así, padecer un trastorno internalizante confiere riesgo a padecer otro tipo de trastorno (no solo internalizante). Se propuso entonces la posible existencia de un factor de psicopatología general común a todos ellos. Es decir, un factor único que predispone a cualquier trastorno mental. La primera evidencia de su existencia es del año 2012 (Lahey et al., 2012). En su estudio de 2014 Caspi y colaboradores (Caspi et al., 2014) acuñan el término en inglés *P factor* para referirse a dicho factor (en esta tesis factor P de psicopatología general o simplemente factor P). Usando análisis factorial confirmatorio, encontraron que la psicopatología observada en la muestra estudiada se explicaba mejor con un modelo bifactorial compuesto por un factor P de psicopatología general sobre tres factores subyacentes (externalizante, internalizante y del pensamiento). Además, observaron que el factor P se asociaba con indicadores de mayor gravedad, tales como mayor duración de los

síntomas, mayor comorbilidad, mayor deterioro en la vida adulta o mayor probabilidad de presentar antecedentes familiares de patología psiquiátrica. Los trastornos psicóticos estarían en la cúspide del factor P, de tal manera que cualquier diagnóstico con un alto componente de factor P se podría expresar con síntomas psicóticos (Caspi et al., 2014). En resumen, el factor P se trata de una única dimensión capaz de medir la predisposición de una persona a padecer un trastorno mental. También la predisposición a la presencia de comorbilidad psiquiátrica, a la persistencia de los síntomas a lo largo del tiempo y a la gravedad de los mismos, como se representa en la Figura 1. Se han propuesto cinco teorías en relación a que hay detrás del factor P. Este, se asoció al neuroticismo, impulsividad, deterioro producido por la enfermedad mental, trastorno del pensamiento y peor funcionamiento cognitivo (Smith et al., 2020). Mayor evidencia han tenido las tres primeras, por ello se ha sugerido que el factor P podría ser una tendencia a responder de forma impulsiva a emociones negativas frecuentes que lleva a un deterioro funcional (Southward et al., 2022). La evidencia de la existencia del factor P se ha replicado en diferentes estudios desde entonces (Caspi & Moffitt, 2018), tanto en población adulta como infanto-juvenil, demostrándose que el factor P es bastante estable a lo largo de la vida de una persona (Greene & Eaton, 2017; McElroy et al., 2018). Las evidencias de la existencia del factor P también vienen desde una aproximación genética, demostrando tener un componente hereditario, como se desarrollará más adelante en esta tesis (Allegrini et al., 2020; Neumann et al., 2016; Pettersson et al., 2015; Selzam et al., 2018).

La existencia del factor P de psicopatología general no solo tiene su apoyo desde estudios a nivel clínico o genético, sino que también los estudios de neuroimagen han arropado la hipótesis de la existencia del mismo (Sprooten et al., 2022). En este sentido, por ejemplo, se encontró que el adelgazamiento de la corteza cerebral es un rasgo común (trans-diagnóstico) a los trastornos mentales (Romer

et al., 2021). Además, algunos trastornos mentales comparten las localizaciones anatómicas en las que se producen dichas alteraciones. Así, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión, los trastornos adictivos, el TOC y los trastornos de ansiedad comparten la pérdida de materia gris en el córtex cingulado anterior y ambas ínsulas (derecha e izquierda) (Goodkind et al., 2015). Desde el punto de vista de la neuroimagen funcional también se arrojó evidencia a la existencia de un factor P común a los trastornos mentales (Sprooten et al., 2017).

Es importante destacar que existe una explicación alternativa al fenómeno de comorbilidad distinta a la existencia de un factor P. La alternativa sería un modelo en el que varios factores de orden superior estarían correlacionados entre ellos, pero sin la existencia de un factor común único. A esto modelo se le llamó, en inglés, *correlated-factor model*. Al igual que el factor P también cuenta con apoyo desde el campo de la genética, que será desarrollado más adelante en esta tesis (Grotzinger et al., 2022).

La dimensionalidad de la patología mental se puede estudiar, por lo tanto, en dos ejes, que serían el que va de la normalidad a la patología, pasando por los diferentes grados de gravedad y el que relaciona diferentes diagnósticos entre sí. Estos dos ejes estarían conectados por un factor P de psicopatología general subyacente. Una posible explicación a la existencia del factor P podría estar en la etiología compartida entre los trastornos mentales, bien sea genética o ambiental.

1.4 ETIOLOGÍA Y HEREDABILIDAD DE LOS TRASTORNOS MENTALES

La etiología de los trastornos mentales es en gran parte desconocida, siendo el estudio de la misma, uno de los retos científicos del siglo XXI. A día de hoy, se sabe que la causa de los trastornos mentales es multifactorial, con factores ambientales y genéticos interrelacionados entre sí de diferentes formas (Smoller et al., 2017; Stilo

& Murray, 2019). Tanto las causas ambientales como las genéticas actúan a diferentes niveles, también a través de procesos psicológicos y sociales, en un modelo que sería por lo tanto biopsicosocial (Davies & Roache, 2017). Se llama heredabilidad, al porcentaje de la varianza de un fenotipo explicado por causas genéticas en una población dada y en un momento determinado. Es decir, que porcentaje del binomio etiológico gen-ambiente corresponde a la genética. La heredabilidad para un fenotipo concreto puede cambiar de una población a otra y también en una misma población a lo largo del tiempo. Principalmente, la heredabilidad puede cambiar en una población por el cambio de peso de los factores ambientales. Por ejemplo, si la exposición a un factor ambiental que se asocia a una determinada enfermedad se corrige en una población a través de medidas de sanidad pública, en esa población disminuiría el peso del ambiente en la etiología de dicha enfermedad, por lo que aumentaría la heredabilidad (Visscher et al., 2008). La heredabilidad de un fenotipo en una población también puede modificarse a lo largo del tiempo por cambios en la frecuencia de las variantes genéticas implicadas a través de diferentes mecanismos, como la aparición de mutaciones nuevas, la migración, la selección natural o la deriva genética (Tishkoff & Verrelli, 2003). Algunas definiciones de fenotipos cambian a lo largo del tiempo, por ejemplo, los trastornos mentales en las diferentes versiones del DSM, lo cual también puede hacer cambiar su heredabilidad. La heredabilidad puede definirse en un sentido estricto, basada en valores genéticos aditivos, o en un sentido amplio, basada en valores genéticos totales, es decir teniendo también en cuenta la dominancia e interacciones gen-gen (Visscher et al., 2008). Generalmente los estudios genómicos solo tienen en cuenta la varianza atribuida a valores genéticos aditivos (heredabilidad en sentido estricto). Se justifica esta aproximación porque los efectos de dominancia y de interacción gen-gen son más difíciles de estimar y hay evidencia de que su contribución en los fenotipos complejos es mínima (Hivert et al., 2021). Clásicamente la heredabilidad de las enfermedades se ha

calculado con estudios de agregación familiar, de gemelos y de adopción. Los estudios de agregación familiar analizan el riesgo de padecer un trastorno dado en función del grado de parentesco con el sujeto que padece dicho trastorno. Los estudios de gemelos estudian pares de gemelos, para calcular si el riesgo a padecer un trastorno dado es diferente en pares de gemelos monocigóticos (comparten toda la secuencia del ADN) y dicigóticos (comparten la mitad de la secuencia del ADN). Por último, los estudios de adopción investigan si el riesgo de padecer un trastorno en personas adoptadas es diferente en función de la presencia o no de dicho trastorno en la familia biológica. De esta forma se sabe que la heredabilidad de los trastornos mentales es en general alta, aunque con diferencias considerables de unos a otros trastornos. Los mencionados métodos tienen limitaciones, principalmente a la hora de tener en cuenta la contribución del ambiente familiar compartido (Shih et al., 2004; Smoller, 2019; Smoller et al., 2017). Con ellos se han calculado heredabilidades aproximadas como 80 % en el caso de la esquizofrenia, trastorno bipolar, TDAH o trastornos del espectro del autismo (TEA); 50-60 % para anorexia nerviosa y dependencia del alcohol; y del 20 al 45 % para los trastornos de ansiedad, TOC, trastorno por estrés postraumático y depresión mayor (Kendler, 2001; Polderman et al., 2015; Smoller, 2019). Los estudios de epidemiología genética mencionados no solo han servido para calcular la heredabilidad de los trastornos mentales, sino que además han puesto de manifiesto que diferentes trastornos mentales se agregan en una misma familia, sugiriéndose así una carga genética compartida en la etiología de diferentes trastornos mentales (Smoller, 2019; Smoller et al., 2017).

Aunque los factores genéticos son importantes como causa de los trastornos mentales no hay que olvidarse que estos son de etiología multifactorial. El ambiente juega un papel importante. Por lo tanto, esto elimina cualquier interpretación determinista de la genética en psiquiatría. Tener un riesgo genético a una patología mental concreta no determina a alguien a padecerla, sino que lo predispone a ello y ahí

es donde los factores ambientales entran en juego, interaccionando de diferentes formas. La importancia del estudio de los factores ambientales radica, además, en que algunos de ellos son modificables, como sería el ejemplo del consumo de cannabis (Stilo & Murray, 2019). Los trastornos psicóticos son más frecuentes entre los consumidores de cannabis. Este riesgo es dosis dependiente y los individuos que consumen cannabis tienen un debut de los trastornos psicóticos más temprano que los no consumidores (Hasan et al., 2020). Además, el riesgo que confiere el cannabis interacciona con el riesgo genético para desarrollar esquizofrenia (Guloksuz et al., 2019). Curiosamente, igual que se observó genética compartida entre diferentes patologías psiquiátricas, los principales factores de riesgo ambientales también se comparten entre diferentes trastornos mentales, y así, por ejemplo, las complicaciones obstétricas, los eventos traumáticos en la infancia o el uso de tóxicos son factores de riesgo compartidos entre la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión mayor (Schmitt et al., 2014; Uher, 2014).

Los factores genéticos y ambientales se pueden relacionar de diferentes formas: mediante un efecto aditivo, interacción gen-ambiente y correlación gen-ambiente. Que exista un efecto de interacción significa que el efecto genético varía dependiendo de las condiciones ambientales. Dicho de otra forma, en caso de interacción gen-ambiente la concurrencia de ambos factores tendría un efecto mayor a la suma de ambos, es decir la carga genética hace a la persona más vulnerable en el caso de que se dé un ambiente determinado (Manuck & McCaffery, 2014; Uher, 2014). En este sentido, en la etiología de la esquizofrenia, un estudio reciente ha demostrado un efecto de interacción entre el riesgo genético a esquizofrenia y algunos factores ambientales como el consumo regular de cannabis o la exposición a algunos eventos adversos durante la infancia (abuso sexual, abuso emocional, negligencia emocional y *bullying*) (Guloksuz et al., 2019). La correlación gen-ambiente ocurre cuando la

exposición a un factor ambiental y el fenotipo estudiado comparten variantes genéticas de riesgo. Es decir, existen factores genéticos mediando entre la asociación de una variante ambiental (supuestamente causal) y un fenotipo. O, dicho de otra manera, la carga genética hace que la persona tenga más probabilidad de tener un ambiente determinado. La correlación gen-ambiente se divide en pasiva, evocadora y activa. Pasiva hace referencia al ambiente generado por el entorno de la persona que le viene dado, por ejemplo, el entorno generado por los padres del individuo, que tiene una base genética. Evocadora, al ambiente generado por otros individuos, pero evocado por el comportamiento del individuo a estudio, también con una base genética. Por último, en la correlación gen-ambiente activa es el propio individuo quien, condicionado por su genética, busca un ambiente determinado (Abdellaoui & Verweij, 2021; Plomin et al., 1977).

La hipótesis de una participación genética en los trastornos mentales es antigua (Gottesman & Shields, 1967). Sin embargo, fue necesaria la culminación del Proyecto Genoma Humano en 2001 (Lander et al., 2001) para que fuese posible el estudio de las variantes genéticas implicadas. Estas se pueden clasificar en dos grandes grupos, como se muestra en la Figura 2, raras de alto efecto (o penetrancia) y comunes de bajo efecto. En la mayor parte de pacientes con un trastorno mental la carga genética estará principalmente en el efecto acumulativo de muchas variantes comunes de efecto pequeño, mientras que un porcentaje menor de pacientes, principalmente aquellos con más alteración del neurodesarrollo, tendrán una variante genética rara de alta penetrancia. En la etiología de los trastornos mentales no existen, debido al efecto de la selección natural, variantes genéticas comunes de alta penetrancia (Smoller, 2019; Smoller et al., 2017).

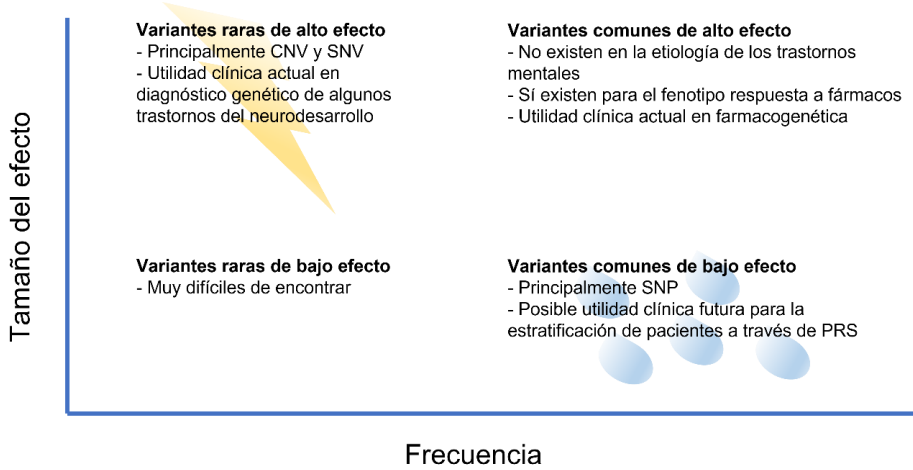


Figura 2. Distribución de las variantes genéticas de riesgo a trastornos mentales en función de su frecuencia en la población y el tamaño del efecto (o penetrancia). CNV = *copy number variation*. SNV = *single nucleotide variant*. SNP = *single nucleotide polymorphism*. PRS = *polygenic risk score*. Elaboración propia.

1.5 VARIANTES GENÉTICAS RARAS DE ALTA PENETRANCIA

El interés en variaciones genéticas raras, generalmente estructurales, como parte de la etiología de los trastornos mentales es anterior incluso al Proyecto Genoma Humano, con el descubrimiento de la relación entre la delección 22q11.2 y la psicosis (Pulver et al., 1994). Dicha variación genética estructural es una variación en el número de copias (CNV por sus siglas en inglés, *copy number variation*). Estas se tratan de micro-delecciones o micro-duplicaciones de fragmentos del ADN (normalmente entre 500 y 1000 kb). Generalmente las CNV se generan por errores en la recombinación, por encontrarse en regiones con alta homología, como son las repeticiones de bajo número de copias (Macé et al., 2018). Las CNV que confieren riesgo a un trastorno mental son raras en la población y tienen una penetrancia considerable con *odds ratios* (OR) que varían, aproximadamente, entre 2 y 60. Se han estudiado CNV tanto en genes candidatos como a nivel genómico,

gracias en parte a grandes consorcios como el del Psychiatric Genomics Consortium (PGC) (Kirov, 2015; Marshall et al., 2017). Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia se ha encontrado que los pacientes tienen más variantes genéticas del tipo CNV que los controles, siendo las deleciones de mayor riesgo que las duplicaciones. Con frecuencia dichas CNV aparecen *de novo*, es decir no están presentes en los progenitores, y algunas de ellas se han asociado a la esquizofrenia de forma estadísticamente significativa (Marshall et al., 2017). La psicopatología no permite diferenciar que pacientes presentarán una variante genética estructural y cuáles no. Sin embargo, otras características sí pueden hacer sospechar de la presencia de una CNV. Principalmente la presencia de discapacidad intelectual, epilepsia y malformaciones congénitas. Es interesante desde el punto de vista clínico estudiar la presencia de dichas variantes raras en los pacientes en los que se sospeche, pues dicha información puede resultar útil para predecir futuras comorbilidades o respuesta a fármacos (Dori et al., 2017; Kreiman & Boles, 2020; Schaefer et al., 2013). Existe un gradiente entre el número de CNV encontradas como asociadas a los trastornos mentales y la implicación del neurodesarrollo en su etiología. Es decir, cuanta más implicación del neurodesarrollo en la etiología más probable encontrar una CNV en un análisis genético. Las CNV principalmente se han encontrado como fuente etiológica de discapacidad intelectual y TEA. En menor medida también se han encontrado relacionadas con el TDAH y con la esquizofrenia y todavía menos frecuentes han sido encontradas en los trastornos afectivos. Por ello se ha hipotetizado que puede existir un *continuum* del neurodesarrollo, que clasificaría a algunos trastornos mentales en un gradiente de neurodesarrollo en función de la edad de aparición, gravedad y funcionamiento cognitivo. La posición de cada trastorno en dicho gradiente va de la mano de la implicación de variantes raras del tipo CNV. Además, algunas de estas variantes genéticas de riesgo son compartidas entre diferentes trastornos como esquizofrenia, TEA y

discapacidad intelectual (Owen, 2015; Owen & Donovan, 2017). Recientemente se han estudiado CNV en trastorno por uso de alcohol hipotetizándose que puede formar parte del mencionado *continuum* del neurodesarrollo (Rodríguez-lópez et al., 2018).

Las variantes raras no solo son estructurales. Tienen gran relevancia las variantes raras que afectan a un único nucleótido (SNV, del inglés *single nucleotide variant*) asociadas a trastornos mentales. De hecho, tanto en TEA como discapacidad intelectual, estas son más frecuentes que las CNV. Para ello se ha recurrido, principalmente, a estudios de secuenciación de exoma (parte codificante del genoma) (Fromer et al., 2014; Purcell et al., 2014; Singh et al., 2016). Recientemente el consorcio Schizophrenia Exome Sequencing Meta-Analysis (SCHEMA) publicó el meta-análisis más grande hasta la fecha de variantes raras estudiadas mediante secuenciación de exoma en esquizofrenia. En dicho estudio se analizaron los exomas de 24.248 pacientes de esquizofrenia y 97.322 controles. Se encontraron variantes ultra-raras asociadas a esquizofrenia en 10 genes al umbral de significación pre-establecido ($P < 2,14 \times 10^{-6}$). Estos genes se expresan principalmente en neuronas del sistema nervioso central y están implicados en la estructura y funcionamiento de las sinapsis. Al igual que lo observado con las CNV, también algunas de las SNV de riesgo a esquizofrenia se han asociado con otros trastornos del neurodesarrollo (Singh et al., 2022).

Una ventaja del estudio de SNV es que debido a que estas se estudian en la parte codificante del genoma (exoma) apuntan directamente al gen causal y por lo tanto hacia el mecanismo fisiopatológico del fenotipo a estudio. Por la contra, muchas de las variantes genéticas comunes se encuentran en zonas inter-génicas, siendo más difícil la interpretación y búsqueda del mecanismo fisiopatológico subyacente a su asociación con el fenotipo (Singh et al., 2022; Trubetskoy et al., 2022).

1.6 VARIANTES GENÉTICAS COMUNES DE BAJA PENETRANCIA

Más éxito ha tenido la búsqueda de variantes comunes, SNP (del inglés, *single nucleotide polymorphism*), variantes genéticas que afectan a una única base nucleótida y están, por definición, en al menos el 1 % de la población. Los SNP, junto con pequeñas inserciones y deleciones (indels), son la principal fuente de variación genética entre humanos (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015). Para alcanzar el éxito en la búsqueda de variantes genéticas comunes ha sido clave la colaboración internacional en grandes consorcios, pues la penetrancia de los SNP en trastornos mentales es muy baja, contribuyendo al riesgo de presentar un trastorno con una OR generalmente inferior a 1,2. De entre los consorcios nacidos para el estudio de la genética de los trastornos mentales cabe destacar el mencionado PGC por contar con las muestras más grandes para la mayor parte de trastornos mentales (Smoller et al., 2017; Sullivan et al., 2018). El principal tipo de estudio en la búsqueda de variantes comunes asociadas a un fenotipo dado se conoce con las siglas GWAS (del inglés *genome-wide association study*). Consiste en un estudio de asociación en el que se comparan las frecuencias alélicas de muchos SNP a lo largo de todo el genoma en un carácter dicotómico (por ejemplo, en casos y controles en caso de tratarse de una patología) o continuo (por ejemplo, coeficiente intelectual). Como se estudian millones de variantes genéticas a lo largo del genoma, la P exigida en un estudio GWAS para hablar de un resultado estadísticamente significativo a nivel genómico se ha establecido arbitrariamente en 5×10^{-8} , como umbral para rechazar la hipótesis nula de no asociación. Es un valor de P muy estricto, pero necesario para disminuir la probabilidad de encontrar falsos positivos. Para alcanzar umbrales de P tan estrictos en fenotipos asociados a variantes genéticas de riesgo con OR pequeñas, como es el caso de los trastornos mentales, son necesarios tamaños muestrales enormes. Esto ha sido posible gracias a grandes consorcios como el mencionado PGC (Sullivan et al., 2018; Tam et al., 2019).

El genoma humano se hereda en bloques, conocidos como haplotipos. Estos son segmentos de cromosoma en los que los alelos de los *loci* que están cerca se heredan juntos, por ser mínima o inexistente la recombinación durante la meiosis en esos puntos. Esto hace que no sea necesario genotipar todos los SNP del genoma, sino solo aquellos que representen un haplotipo, o una zona del ADN a un determinado desequilibrio de ligamiento, denominados tag SNP (Johnson et al., 2001). Se define desequilibrio de ligamiento como la asociación no aleatoria de alelos en diferentes *loci* próximos en el genoma en una población dada. Así, se dice que dos *loci* están en desequilibrio de ligamiento cuando la frecuencia de asociación de sus diferentes alelos es mayor a la que se esperaría si estos fueran independientes. Los bloques de haplotipos son diferentes según la ancestralidad del individuo. Varían en función de la historia demográfica de cada población. Por ejemplo, los bloques de desequilibrio de ligamiento son más pequeños en población africana (tiene niveles menores de desequilibrio de ligamiento), debido al cuello de botella generado en la salida del continente africano durante la expansión del ser humano por el planeta (Tishkoff & Verrelli, 2003). Por ello este es un factor importante a tener en cuenta en el diseño de un estudio genómico. Pese a que se genotipan solo un determinado número de SNP a lo largo del genoma, en los estudios GWAS se estudian SNP no genotipados gracias al proceso llamado imputación, que consiste en inferir alelos en zonas del ADN que, aunque no se hayan genotipado, se correlacionan (en un determinado grado) con otros que sí (Naj, 2019). Diferentes iniciativas, como HapMap (International HapMap 3 Consortium et al., 2010), el Proyecto 1000 Genomas (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015) o el panel de referencia Haplotype Reference Consortium (McCarthy et al., 2016), sirvieron para crear un mapa haplotípico del genoma humano.

Los estudios GWAS han ayudado a entender la arquitectura genética de muchos trastornos mentales. La primera conclusión que se

ha sacado es que los trastornos mentales son muy poligénicos, ya que las variantes significativas detectadas se distribuyen a lo largo de todos los cromosomas. Se estima que son del orden de cientos o miles para un trastorno común, como es la esquizofrenia, ya que al aumentar el tamaño de muestra de los GWAS ha ido aumentando el número de variantes significativas a nivel genómico (Pardiñas et al., 2018; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011; Trubetsky et al., 2022), como se muestra en la Figura 3.

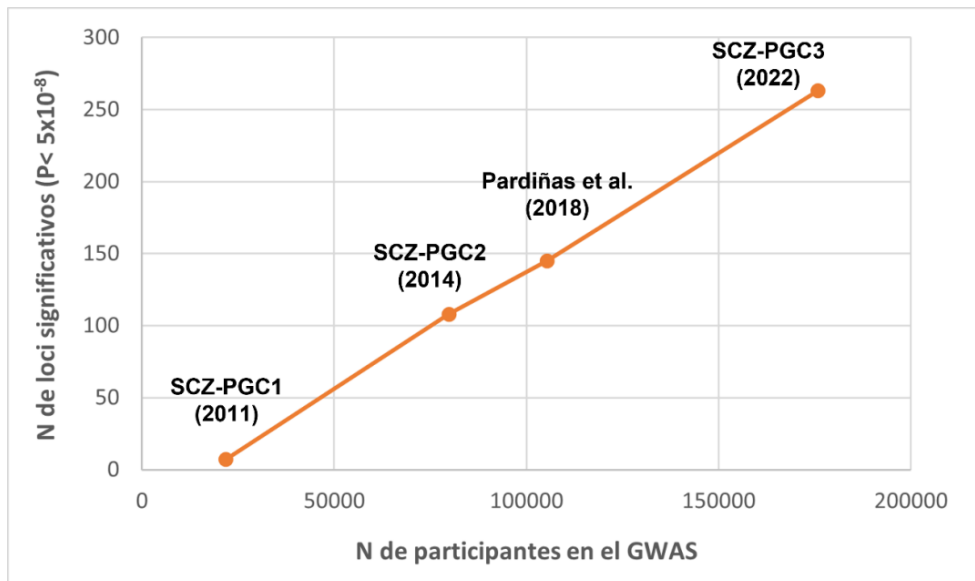


Figura 3. Número de *loci* estadísticamente significativos a nivel genómico ($P < 5 \times 10^{-8}$) en función del número de participantes (casos + controles) de los principales GWAS de esquizofrenia realizados hasta hoy (Pardiñas et al., 2018; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011; Trubetsky et al., 2022). GWAS = *genome-wide association studies*. SCZ-PGC = diferentes versiones de los GWAS de esquizofrenia del Psychiatric Genomics Consortium. Elaboración propia.

Los GWAS no encuentran genes, encuentran *loci*. Esto es una consecuencia del desequilibrio de ligamiento. Por lo tanto, el SNP que aparece como asociado a un fenotipo en un estudio GWAS no tiene por qué ser el causal, sino que puede estar en desequilibrio de ligamiento con otro SNP que lo sea. Se hablaría entonces de asociación indirecta, frente a la asociación directa, cuando el SNP estudiado es el causal (Hirschhorn & Daly, 2005). Existen herramientas estadísticas que estiman el porcentaje de SNP que son causales a partir de datos de GWAS. De esta forma se evidenció que algunos trastornos mentales, como la esquizofrenia y, en menor medida, el trastorno bipolar, están entre los fenotipos con mayor poligenicidad (Zeng et al., 2021). La gran mayoría de variantes genéticas encontradas en los GWAS, asociadas a un trastorno mental, tienen un efecto pequeño y se encuentran en regiones del genoma no codificantes. Funcionan, probablemente, como zonas reguladoras de expresión génica, principalmente *enhancers*. Generalmente un *enhancer* afecta a más de un gen, de una forma cuantitativa y además es específico de un tejido y período temporal. Es decir, la forma en la que se regula la expresión de un gen puede ser diferente según el tejido y la etapa de desarrollo. A aquellas variantes genéticas que contribuyen a cambiar la expresión de un gen se las conoce como eQTL (del inglés, *expression quantitative trait loci*). Algunas iniciativas como la del GTEx Consortium se han dedicado a estudiar el efecto de las variantes genéticas sobre el transcriptoma (conjunto de genes que se expresan en una célula determinada en un momento dado en forma de ARN) (GTEx-Consortium, 2013).

La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico más estudiado a nivel genético a día de hoy, por lo que gran parte de los ejemplos utilizados en esta tesis se centran en este trastorno. El GWAS más grande realizado a fecha de hoy en esquizofrenia fue llevado a cabo por el mencionado consorcio PGC (76.755 casos y 243.649 controles) y es un buen ejemplo

del conocimiento que puede aportar un GWAS a la psiquiatría. Este GWAS fue una evidencia más de la enorme poligenicidad de la esquizofrenia, encontrándose 342 SNP independientes entre sí en 287 *loci* significativos a nivel GWAS ($P < 5 \times 10^{-8}$), 263 en el GWAS primario (74.776 casos y 101.023 controles), previo a meta-analizarse con datos de los SNP más significativos ($P < 10^{-5}$) en otra muestra independiente. La mayor parte de SNP de riesgo encontrados están en regiones no codificantes y muchos actúan como eQTL, es decir SNP que afectan a los niveles de expresión de algún gen. Sin embargo, hay excepciones y también se han encontrado asociaciones en lugares codificantes del genoma, como es el caso del SNP rs13107325 en el gen *SLC39A8*, asociado entre otros rasgos a esquizofrenia y trastorno por uso de alcohol (Costas, 2018; Trubetskoy et al., 2022). En el estudio de enriquecimiento se ha visto que las variantes comunes de riesgo afectan a genes con expresión principalmente en sistema nervioso central, siendo específico en cuanto al tipo de células, neuronas, pero no en cuanto a la localización en el cerebro, afectando por lo tanto a prácticamente cualquier región cerebral. En general se ha encontrado correlación entre los estudios de variantes raras y comunes, es decir, en gran medida estas afectan a los mismos genes y vías fisiopatológicas. Cuando esto es así es más probable que dicho gen tenga una implicación real en la etiología del trastorno. Así, por ejemplo, en el GWAS más grande hasta la fecha en esquizofrenia se mencionan varios genes (*GRIN2A*, *SP4*, *STAG1* y *FAM120A*) que por cumplir esta característica cobran mucha importancia (Singh et al., 2022; Trubetskoy et al., 2022). Por último, en el mencionado GWAS de esquizofrenia, se hizo un esfuerzo, utilizando diferentes estrategias, como el mapeo fino (en inglés *fine mapping*) o análisis transcriptómicos, para buscar en los *loci* asociados a esquizofrenia genes específicos que puedan estar detrás de la etiología del trastorno. De esta forma priorizaron 120 genes (de los cuales 106 codifican para proteínas) con alta probabilidad de estar involucrados en la etiología de la esquizofrenia (Trubetskoy et al., 2022).

Los GWAS son estudios generadores de hipótesis, es decir, parten sin hipótesis previa sobre los mecanismos etiopatogénicos y buscan, de forma indiscriminada, la asociación de un fenotipo con todo el genoma. De esta forma se pueden encontrar nuevas ideas para la búsqueda de dianas terapéuticas. Estas dianas terapéuticas encontradas con los estudios GWAS pueden servir para el desarrollo de nuevos fármacos y también pueden servir para proponer nuevas utilidades para fármacos ya existentes, proceso conocido como reposicionamiento de fármacos. Esto tiene la ventaja de que evita los altos costes y tiempos de espera de desarrollo de un fármaco nuevo (Pushpakom et al., 2019; Reay & Cairns, 2021). Parece relevante que una de las señales más significativas del mencionado GWAS de esquizofrenia se sitúa en el *locus* de receptor D2 de dopamina, diana terapéutica de todos los antipsicóticos con indicación en esquizofrenia aun a fecha de hoy. Es, por lo tanto, plausible que algunos de los otros *loci* encontrados como significativos puedan ser futuras dianas terapéuticas en esquizofrenia, tales como podrían ser los receptores glutamatérgicos (*GRIN2A* y *GRM1*) y gabaérgicos (*GABBR2*) o los canales de señalización de calcio (*CACNA1C*) y de cloro (*CLCN3*) (Trubetskoy et al., 2022). Uno de los primeros *loci* del genoma en verse asociado a esquizofrenia en un estudio GWAS (Stefansson et al., 2009) y el más significativamente asociado a esta en los mayores GWAS realizados hasta la fecha es el *locus* del MHC (del inglés, *major histocompatibility complex*), en el cromosoma 6 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Trubetskoy et al., 2022). Este está relacionado con la inmunidad, al contener genes del HLA (del inglés, *human leukocyte antigen*), los cuales son muy polimórficos. Un ejemplo de cómo a raíz de una asociación en un *locus* se encuentra una variante genética en concreto, con plausibilidad de estar implicada en la etiología de la esquizofrenia fue, precisamente, el estudio del *locus* del MHC y en concreto de la fracción C4 del complemento, expresada a través de dos genes, *C4A* y *C4B*. Se descubrió que diferentes variantes genéticas en el gen *C4* afectan a la expresión del mismo en cerebro y se

asoció de forma estadísticamente significativa la mayor expresión en cerebro de *C4A* en pacientes con esquizofrenia que en controles, siendo mayor el riesgo de esquizofrenia cuanto mayor es la expresión del mismo. Además, es plausible que este mayor riesgo pueda ser, al menos en parte, por la implicación de la fracción C4 del complemento en la poda sináptica, como se demostró en ratones. La poda sináptica es un proceso normal durante el cerebro en desarrollo, sobre todo durante la adolescencia, y es exagerado en algunos pacientes con esquizofrenia (Sekar et al., 2016). Esto concuerda con el hallazgo replicado de la menor corteza cerebral en pacientes con esquizofrenia y un reducido número de conexiones sinápticas (Glausier & Lewis, 2013, 2018).

Otro ejemplo de una asociación estadísticamente significativa a nivel GWAS, que demuestra la utilidad de este tipo de estudios en la búsqueda de dianas terapéuticas, es la encontrada en el *locus* del gen *ADH1B*, primera señal significativa en un GWAS de dependencia del alcohol (J. Frank et al., 2012). Este gen codifica para una enzima metabolizadora del alcohol. Variantes más funcionantes de esta enzima protegen de la adicción al alcohol, al producirse un efecto aversivo, por acumulación de acetaldehído, similar al que se produce con algunos fármacos utilizados en la actualidad para este trastorno. De nuevo, al igual que para la esquizofrenia, esta solo es una de las posibles dianas terapéuticas a explorar con los resultados de GWAS de dependencia de alcohol, debido a su alta poligenicidad (Kranzler et al., 2019; Walters et al., 2018; Zhou et al., 2020).

Por supuesto que una variante genética tenga un valor de $P > 5 \times 10^{-8}$ no quiere decir que no se asocie a un fenotipo. Las variantes significativas a nivel GWAS serían solo la parte visible de un iceberg de variantes genéticas de riesgo comunes implicadas en la etiología de una enfermedad. De hecho, conforme han ido aumentando los tamaños muestrales en los GWAS han ido aumentando también el número de variantes significativas detectadas, como se muestra en la Figura 3 (Pardiñas et al., 2018; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric

Genomics Consortium, 2014; The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011; Trubetsky et al., 2022). Debido a la gran poligenicidad de los trastornos mentales se hace necesaria la creación de una medida que cuantifique de alguna forma la contribución de más variantes genéticas y no solo las significativas a nivel GWAS. Se han creado algunas medidas para tener en cuenta más variantes de riesgo a lo largo del genoma. Una medida es la heredabilidad basada en SNP (h^2 SNP), que sería la proporción en la varianza en la escala de susceptibilidad atribuible a todos los SNP testados. Esta es siempre inferior a la heredabilidad calculada en estudios de gemelos o adopción, en parte porque no tiene en cuenta otros tipos de variantes genéticas. Sin embargo, está sujeta a menos variables de confusión, principalmente las relacionadas con el ambiente compartido en los estudios de gemelos (Yang et al., 2017). Se llama heredabilidad perdida a la diferencia entre ambos cálculos (heredabilidad en estudios de gemelos – heredabilidad basada en SNP). Conforme va aumentando el tamaño muestral de un GWAS la heredabilidad basada en SNP también aumenta y, por lo tanto, se estrecha la heredabilidad perdida (Pardiñas et al., 2018; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011; Trubetsky et al., 2022). Puede haber diferentes causas que expliquen la existencia de heredabilidad perdida. Por una parte, puede deberse a una sobreestimación de la heredabilidad en estudios de gemelos, por no tener en cuenta de forma correcta el ambiente compartido. Por otra parte, puede deberse a una infraestimación del cálculo de heredabilidad basada en SNP debido a que solo tiene en cuenta un efecto aditivo entre las variantes genéticas y no otros tipos de efectos, como la interacción gen-gen o dominancia. Gran parte de la heredabilidad perdida se puede encontrar en la incapacidad, en el momento actual de un GWAS, para detectar variantes con efecto muy pequeño o frecuencia muy rara. Por último, los GWAS no estudian todos los tipos de variantes genéticas, así por

ejemplo la heredabilidad debida a CNV no estaría cuantificada (Owen & Williams, 2021).

Otra medida que ha cobrado mucha importancia para tener en cuenta la contribución de muchas variantes genéticas a lo largo de todo el genoma es el cálculo de riesgos poligénicos (PRS, del inglés *polygenic risk score*). Un PRS, como se muestra en la Figura 4, consiste en una suma de variantes genéticas de riesgo ponderadas por su valor de efecto calculado en un GWAS sobre un fenotipo determinado (muestra descubrimiento), para estimar, a nivel individual, el riesgo genético a presentar dicho fenotipo en una muestra independiente (muestra diana) (Wray et al., 2014).

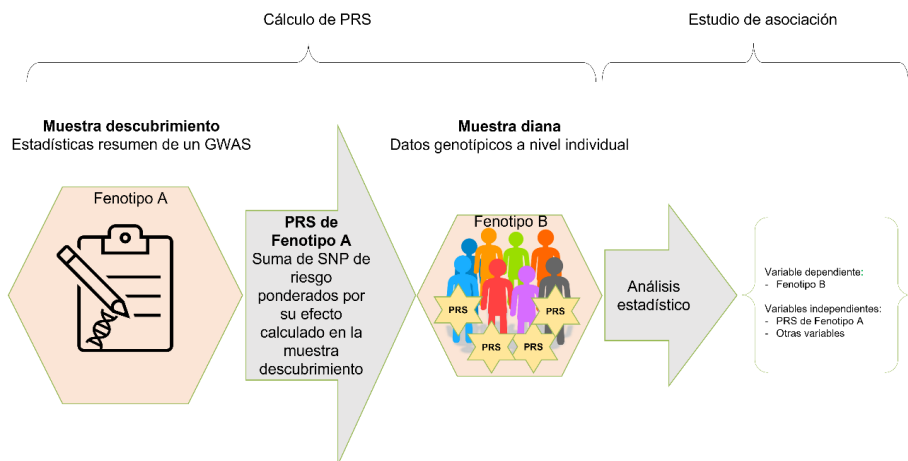


Figura 4. Metodología básica de los estudios de PRS. El cálculo de un PRS consiste en una suma de SNP de riesgo a un Fenotipo A ponderados en un GWAS (muestra descubrimiento) a individuos que conforman una muestra independiente (muestra diana). La muestra descubrimiento contiene los datos necesarios para la ponderación de cada SNP, así como su nivel de significación, que permite seleccionar diferentes umbrales de P que determinen el número de SNP que se incorporan al cálculo. A estos datos se les llama estadísticas resumen (*summary statistics* en inglés). La muestra diana contiene datos genotípicos a nivel individual. Se puede calcular la asociación entre el PRS de Fenotipo A y un Fenotipo B presente en la muestra diana mediante un análisis estadístico. El Fenotipo A y el Fenotipo B pueden ser diferentes fenotipos o el mismo. GWAS = *genome-wide association studies*. PRS = *polygenic risk score*. SNP = *single nucleotide polymorphism*. Elaboración propia.

Para calcular un PRS es necesario llevar a cabo algún proceso que tenga en cuenta el desequilibrio de ligamiento, para no sumar SNP que sean dependientes entre ellos (aumentaría falsamente su valor) y también algún proceso que tenga en cuenta la poligenicidad. El método más extendido de cálculo de PRS se conoce como C+T (*clumping + threshold*). El *clumping* (cuya traducción sería agrupamiento) es un proceso que se hace sobre los datos provenientes del GWAS (muestra descubrimiento) para retener el SNP más significativo entre aquellos que están en desequilibrio de ligamiento. De esta forma se evita contabilizar SNP dependientes entre sí. El *threshold* (del inglés umbral) consiste en establecer diferentes umbrales de P que determinan el número de SNP que entran en el cálculo de un PRS. Cuanto mayor sea el umbral de P más variantes genéticas se incorporarán al cálculo del PRS, pero también aumentará el ruido estadístico (Wray et al., 2014). Con este método de C+T se puede perder potencia en ambos pasos, por lo que recientemente se han desarrollado otros métodos que intentan perder la menor información posible, no realizando los pasos mencionados y por lo tanto teniendo en cuenta a todas las variantes genéticas. Estos métodos alternativos al C+T utilizan estimaciones de desequilibrio de ligamiento entre las diferentes variantes estudiadas para crear un modelo en el que se tenga en cuenta la máxima información genética posible. Aplican un parámetro de contracción para reducir el sobreajuste y permitir diferentes grados de poligenicidad entre los resultados. Estos métodos de contracción se pueden separar en métodos frecuentistas basados en penalizaciones y métodos bayesianos, los cuales reducen las estimaciones para ajustarse a una distribución previa de los tamaños del efecto (Ni et al., 2021; Pain et al., 2021).

Análogamente al PRS se ha desarrollado un método similar para los factores ambientales, ERS (del inglés, *environmental risk score*), que consiste en una suma de factores de riesgo ambientales ponderados por su OR (Padmanabhan et al., 2017; Vassos et al., 2020).

Volviendo al ejemplo de la esquizofrenia, la heredabilidad basada en SNP calculada fue del 24 % en muestras europeas y el PRS calculado (a un umbral de $P < 0,05$) explicó una mediana de 7,3 % de la varianza en la escala de susceptibilidad en muestras europeas y un 2,4 % cuando se limitó a las variantes significativas a nivel GWAS. Dicha asociación entre el PRS de esquizofrenia y el diagnóstico de esquizofrenia en estudios caso-control ha sido ampliamente replicada (Trubetskoy et al., 2022).

Del ejemplo anterior se puede extraer que la heredabilidad basada en SNP explica un porcentaje mayor de la varianza que el PRS. La heredabilidad basada en SNP para un fenotipo dado representaría el límite superior que podría predecir un PRS para ese fenotipo. La principal utilidad de un PRS es que sirve para predecir, a nivel individual, la probabilidad de que suceda un fenotipo determinado, a través de un genotipo (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021; Torkamani et al., 2018).

El riesgo genético total a presentar un determinado trastorno se basa en una suma de riesgo acumulado por variantes raras y comunes. Así, entre los pacientes diagnosticados de una enfermedad, aquellos que presentan una variante rara de alta penetrancia de riesgo para dicha enfermedad tienen, por norma general, menor cantidad de variantes comunes de riesgo (a la misma enfermedad) que los pacientes que no la portan. Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia aquellos pacientes que tienen una CNV de riesgo tienen PRS de esquizofrenia menores que los que no la portan. El PRS disminuye proporcionalmente con el aumento del tamaño de efecto de la CNV de riesgo (Bergen et al., 2019). Además, los pacientes con esquizofrenia portadores de variantes genéticas raras tienen PRS de esquizofrenia mayores que los controles (Tansey et al., 2016). Esto demuestra un efecto aditivo entre variantes raras y comunes. Por lo tanto, entre los portadores de una variante genética de riesgo de alta penetrancia, aquellos con mayor PRS para el

fenotipo en cuestión tendrán más probabilidad de presentar dicho fenotipo. Un ejemplo serían los portadores de una variante patogénica de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. En ellos un PRS alto de cáncer de ovario y un PRS alto de cáncer de mama aumentan el riesgo a sus respectivos diagnósticos (Kuchenbaecker et al., 2017). Otro ejemplo en psiquiatría sería el caso del TEA. Este es muy heterogéneo en su presentación. Pese a ello el DSM-5 ha eliminado los diferentes subtipos de su clasificación. Se ha demostrado que aquellos casos sin discapacidad intelectual tienen más contribución de variantes genéticas comunes que los que tienen discapacidad intelectual. De todos los subtipos de autismo el Asperger, de mejor pronóstico, es el que tiene mayor participación en su etiología de las variantes genéticas comunes (un mayor PRS de autismo). Lo contrario sucede con las variantes genéticas raras, que son más probables de encontrar en los subtipos de autismo con discapacidad intelectual y por lo tanto donde más indicado está el diagnóstico genético del TEA (Grove et al., 2019). Esto se enmarca en el modelo de umbral de susceptibilidad propuesto por Falconer (en inglés *liability threshold model*). Propone la existencia de una distribución continua en la escala de predisposición a las enfermedades. Así, existe una graduación en las causas que predisponen a una enfermedad, tanto genéticas como ambientales, con un umbral, que una vez rebasado llevaría a padecer la misma (Falconer, 1965).

1.7 MÉTODOS POLIGÉNICOS DE ESTUDIO DE LA DIMENSIONALIDAD DE LOS TRASTORNOS MENTALES

Previamente se hacía referencia a que la dimensionalidad de los trastornos mentales se veía en diferentes ejes, así se intuye la existencia de un *continuum* entre la normalidad y la patología, pasando por diferentes grados de gravedad de un trastorno (eje longitudinal) y otro eje transversal que correlaciona a los diferentes

trastornos entre sí. Desde un punto de vista genético hay estudios que apoyan esto en ambos ejes.

Antes de empezar a hablar de los estudios genéticos en el eje que relaciona a los trastornos mentales entre sí, el de la comorbilidad, es importante definir el término pleiotropía.

Se llama pleiotropía biológica (u horizontal) al fenómeno por el cual una variante genética es responsable de más de un fenotipo no relacionados. Se habla de pleiotropía mediada (o vertical) cuando la variante genética en cuestión está asociada con un fenotipo y este a su vez es causa de otro fenotipo. Sería un ejemplo una variante genética que confiere riesgo al tabaquismo. Esta variante genética de por sí no se asociaría a cáncer de pulmón, pero debido a que el tabaquismo sí se asocia al mismo dicha variante genética se asociaría al cáncer de pulmón de forma mediada. Por último, se habla de pleiotropía espuria cuando la variante genética en cuestión solo se relaciona con uno de los dos fenotipos, pero debido a algún sesgo los dos fenotipos aparecen relacionados, por lo que la variante genética en cuestión también aparecerá como relacionada, falsamente, con el segundo fenotipo. También se habla de pleiotropía espuria cuando la variante observada está en desequilibrio de ligamiento con dos variantes causales, en dos genes diferentes que afectan a dos fenotipos. La pleiotropía es algo muy común en nuestro genoma, ya que tenemos unos ~ 22.500 genes mientras que los fenotipos posibles son muchos más (O'Donovan & Owen, 2016; Solovieff et al., 2013).

El solapamiento genético entre diferentes enfermedades se puede estudiar de tres formas. En primer lugar, se puede estudiar si las variantes genéticas a nivel individual, o grupos de genes (vías fisiopatológicas) se asocian con diferentes trastornos. Así, por ejemplo, es frecuente que aquellos trastornos con más implicación del neurodesarrollo compartan algunas CNV de riesgo, tal es el ejemplo de la delección 22q11.2, asociada, entre otros trastornos mentales a

TEA, TDAH y esquizofrenia (Owen & Donovan, 2017; Tang et al., 2015). En relación al descubrimiento de vías fisiopatológicas compartidas, se encontró que genes relacionados con la señalización de los canales de calcio, metilación de histonas, función sináptica y función inmune están implicados en la etiología tanto de trastornos afectivos como de la esquizofrenia (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013).

En segundo lugar, como en los estudios de PRS hacen falta dos muestras independientes (descubrimiento y diana) si estas son de diferentes trastornos se puede estudiar el solapamiento genético, es decir la asociación del PRS de un trastorno con el diagnóstico de otro trastorno diferente. Dicho de otra manera, cuanto explica el PRS de un trastorno la varianza de otro, como se muestra en la Figura 4. Por ejemplo, se encontró que el PRS de esquizofrenia explica de forma muy significativa el diagnóstico de trastorno bipolar en un estudio caso-control (International Schizophrenia Consortium et al., 2009). Curiosamente los pacientes con trastorno bipolar tipo I, caracterizado por presentar episodios de manía, tienen PRS de esquizofrenia más altos que los pacientes con trastorno bipolar tipo II, en el cual se alternan episodios de hipomanía con episodios de depresión. Estos últimos, sin embargo, tienen PRS más altos de depresión mayor (Stahl et al., 2019). Pese a la genética compartida los PRS también ayudan a diferenciar entre trastornos mentales, así por ejemplo los pacientes con un primer episodio psicótico que evolucionan hacia un diagnóstico de esquizofrenia tienen mayor PRS de esquizofrenia frente a los que evolucionan hacia otros diagnósticos (Vassos et al., 2017). Estos son solo algunos ejemplos de los ya muchos estudios de PRS sobre el solapamiento genético entre trastornos mentales. Los estudios de PRS también demostraron genética compartida de algunos trastornos mentales con fenotipos no patológicos, como medidas de inteligencia o éxito educativo y en menor grado con enfermedades no psiquiátricas

(Mistry et al., 2018b, 2018a). Los estudios de asociación de PRS también contribuyeron al conocimiento del solapamiento genético entre trastornos a nivel de síntomas trans-diagnósticos. Así, por ejemplo, el PRS de depresión se asoció a tentativas autolíticas en diferentes diagnósticos psiquiátricos, en los cuales el riesgo de suicidio es compartido, como son la depresión, el trastorno bipolar o la esquizofrenia (Mullins et al., 2019). En la misma línea la esquizofrenia y el trastorno bipolar no solo comparten genética a nivel diagnóstico, sino que, de forma más específica, lo hacen a nivel de síntomas trans-diagnósticos (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018).

Por último, se puede estudiar la correlación genética entre dos trastornos usando métodos de heredabilidad basada en SNP (Yang et al., 2017). Los principales métodos de heredabilidad basada en SNP utilizados para estudiar correlación genética entre varios fenotipos son el linkage disequilibrium score regression (LDSR) y el genomic relatedness matrix restricted maximum likelihood (GREML), implementado en el paquete informático genome-wide complex trait analysis (GCTA). El método PRS y los dos métodos de heredabilidad basada en SNP tienen utilidades diferentes ya que los PRS sirven para calcular un riesgo genético a nivel de individuo, no así los otros métodos. Además, necesitan diferentes datos para implementarse. El PRS necesita datos provenientes de un GWAS (*summary statistics*) y una muestra con datos genotípicos a nivel individual, como se muestra en la figura 4. El LDSR correlaciona datos de GWAS (*summary statistics*) entre sí y el GREML utiliza solo datos genotípicos a nivel individual (Yang et al., 2017).

Con los métodos de heredabilidad basada en SNP se ha visto que la correlación genética entre trastornos mentales, al igual que sucede con la comorbilidad, es más la regla que la excepción. Algunas de estas correlaciones genéticas entre trastornos mentales son grandes,

como por ejemplo esquizofrenia con trastorno bipolar (0,68), depresión mayor (0,34) y TEA (0,21) o entre depresión mayor y trastorno bipolar (0,35) (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Smoller et al., 2017).

Un ejemplo interesante de resaltar por resultar paradójico es el de las correlaciones genéticas observadas para el trastorno por uso de alcohol. Curiosamente, la dependencia del alcohol (trastorno por uso de alcohol en la DSM-5) no se correlaciona genéticamente con la frecuencia de consumo de alcohol, aunque sí con la cantidad de consumo del mismo (Marees et al., 2019). Si bien la dependencia de alcohol y la cantidad de consumo de este se correlacionan genéticamente entre ellos, correlacionan de forma diferente con otros fenotipos. El consumo de alcohol en cantidades grandes es una condición necesaria para desarrollar una dependencia de alcohol, pero la correlación genética entre ambos no es completa, existiendo por lo tanto variantes genéticas específicas para cada uno de los dos fenotipos (Kranzler et al., 2019; Zhou et al., 2020). La dependencia del alcohol, siguiendo la regla de los trastornos mentales, se correlaciona genéticamente con otros trastornos mentales, como depresión mayor, esquizofrenia y TDAH (Walters et al., 2018). Sin embargo, la cantidad de consumo de alcohol no. La cantidad de consumo de alcohol correlaciona genéticamente de forma negativa con riesgo coronario, diabetes tipo 2 o índice de masa corporal y de forma positiva con el éxito educativo. Por la contra la dependencia de alcohol no muestra esas correlaciones genéticas y de hecho correlaciona de forma negativa con éxito educativo. Curiosamente cuando se divide el test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) en dos componentes, la dependencia del alcohol correlaciona genéticamente más con el AUDIT-P (sub-test que mide la problemática ocasionada por el consumo de alcohol) que con el AUDIT-C (sub-test que mide la cantidad de consumo de alcohol).

Además, AUDIT-P correlaciona genéticamente con trastornos mentales mientras que AUDIT-C correlaciona genéticamente con parámetros metabólicos, pero no con trastornos mentales (Sanchez-Roige et al., 2019). Es posible que exista un sesgo en estas diferencias, ya que los estudios de cantidad de consumo de alcohol están basados en la participación voluntaria de individuos, mientras que los GWAS de dependencia de alcohol dependen principalmente de muestras recogidas en la práctica clínica (Liu et al., 2019; Sanchez-Roige et al., 2020). Debido a las observaciones mencionadas parece que la genética de la dependencia de alcohol solo depende parcialmente de la genética de la cantidad de alcohol consumido, habiendo por lo tanto otra parte de su arquitectura genética que puede estar en relación con los trastornos mentales. Esto podría ser el factor P de psicopatología general. A nivel genético se acuñó el término factor P poligénico para referirse al primer componente de un análisis de componentes principales (PCA, del inglés *principal component analysis*) de PRS de diferentes trastornos mentales (Allegrini et al., 2020).

La anorexia nerviosa es otro ejemplo en el que los estudios de correlación genética muestran dos posibles componentes genéticos en su etiología, uno psicopatológico y otro metabólico. Por un lado, la anorexia nerviosa correlaciona genéticamente con otros trastornos mentales, como el TOC, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia. Por otro lado, correlaciona genéticamente de forma negativa con algunos fenotipos metabólicos y antropométricos como son la cantidad de grasa corporal, el índice de masa corporal, la obesidad, la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, insulina en ayunas y la leptina; y de forma positiva con el colesterol HDL. Además, estas asociaciones son independientes del índice de masa corporal, demostrado al mantenerse significativas cuando se corrigió por el efecto de las variantes genéticas comunes asociadas significativamente con índice de masa corporal. De esta

forma los estudios genómicos contribuyeron a reconceptualizar la anorexia nerviosa como un trastorno metabo-psiquiátrico, en el que los factores psicopatológicos se suman a otros metabólicos para explicar la dificultad en conseguir y mantener un peso sano en los pacientes con anorexia nerviosa (Watson et al., 2019).

Debido a que el resultado de la búsqueda de pleiotropía en la genética de los trastornos mentales fue que casi cualquier par de trastornos comparten variación genética común, tiene sentido estudiar si este fenómeno se da en otras enfermedades del cerebro, no psiquiátricas. Cuando se estudió el fenómeno de la pleiotropía en enfermedades neurológicas mediante correlación genética por métodos de heredabilidad basada en SNP, no se observó que compartiesen genética, ni entre sí ni con los trastornos psiquiátricos, a excepción de migraña con TDAH y depresión (Brainstorm Consortium et al., 2018).

Recuperando el concepto de inestabilidad diagnóstica en psiquiatría, uno se podría preguntar si las altas correlaciones observadas a nivel genético entre dos trastornos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar se deben a que en las cohortes estudiadas hay pacientes mal diagnosticados, por lo que si en una cohorte de pacientes con esquizofrenia hay pacientes con trastorno bipolar la correlación genética sería proporcional a la tasa de error diagnóstico entre estos dos trastornos. Para dar respuesta a esto se han creado modelos en los que se tiene en cuenta el error diagnóstico entre dos trastornos dados. Aun teniendo esto en cuenta, la correlación genética entre los trastornos mentales sigue siendo generalizada (Brainstorm Consortium et al., 2018; Wray et al., 2012). Por otra parte, podría ser que la correlación genética entre trastornos mentales se debiese a un resultado espurio por el desequilibrio de ligamiento entre variantes causales distintas de distintos trastornos mentales. Sin embargo, la correlación genética entre trastornos mentales va paralela a una correlación en estudios de transcriptoma. Es decir, los trastornos mentales no solo comparten *loci*

de riesgo, sino que también comparten patrones de expresión genética en cerebro. Por ejemplo, el TEA, la esquizofrenia y el trastorno bipolar comparten patrones de expresión genética en corteza cerebral que afectan a la activación de los astrocitos y a la interrupción de procesos sinápticos (Gandal et al., 2018).

Es importante destacar que tanto los métodos de PRS, como los métodos de correlación genética mediante heredabilidad basada en SNP encuentran solamente correlación a nivel genético, no causalidad. Para encontrar causalidad a través de la genética se puede utilizar el método conocido como aleatorización mendeliana. Esta utiliza variantes genéticas como aproximación a una exposición, por ejemplo, variantes genéticas asociadas (en un GWAS) al tabaquismo, se podrían usar para estudiar su asociación con otros fenotipos. Los diferentes alelos de esas variantes genéticas se heredan de forma aleatoria e independiente de otros factores de confusión. Además, ya que las variantes genéticas no se modifican desde el momento de la fecundación se evita el problema de la causalidad inversa, propio de los estudios observacionales. La aleatorización mendeliana es un método barato y sencillo de implementar y evita los problemas éticos de estudiar ciertas exposiciones perjudiciales en un ensayo clínico. Sin embargo, a la hora de estudiar causalidad en los trastornos mentales con aleatorización mendeliana hay que ser prudente, pues limita su interpretabilidad la gran pleiotropía y poligenicidad de los mismos (Katikireddi et al., 2018; Wootton et al., 2022).

El interés por la genética compartida entre trastornos mentales llevó a que el mencionado PGC formase un grupo de trabajo llamado Cross-Disorder centrado en estudiar cuales son las zonas del genoma más pleiotrópicas entre los trastornos mentales. Así, un estudio con ocho trastornos mentales (TDAH, anorexia nerviosa, TEA, trastorno bipolar, depresión mayor, TOC, esquizofrenia y síndrome de Tourette) encontró que los *loci* más pleiotrópicos entre ellos están implicados en

vías del neurodesarrollo, se expresan principalmente en neuronas, especialmente en regiones frontales y prefrontales, siendo su expresión principalmente perinatal (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019).

En cuanto al eje que va desde la normalidad a la patología y dentro de esta hacia la gravedad, un buen ejemplo son los estudios en esquizofrenia.

La sintomatología subclínica de la esquizofrenia existe en la población general, tanto en lo referente a los síntomas positivos, como negativos y cognitivos (Allardyce et al., 2007; van Os et al., 2009). Ha sido estudiada por diferentes grupos la relación entre el PRS de esquizofrenia y sintomatología subclínica en población general. Así, un estudio en población general adolescente relacionó de forma estadísticamente significativa el PRS de esquizofrenia con sintomatología negativa y ansiosa, medida con escalas, pero no con experiencias psicóticas ni sintomatología depresiva (Jones et al., 2016). Sin embargo, un estudio reciente encontró una asociación estadísticamente significativa entre el PRS de esquizofrenia y la tendencia al pensamiento mágico en población general, es decir la tendencia a la creencia en la existencia de fenómenos como la telepatía, los milagros, eventos místicos, un sexto sentido, o la existencia de una fuerza de nivel superior (Saarinen et al., 2022). En otro estudio en población infanto-juvenil el PRS de esquizofrenia no se relacionó con experiencias similares a las psicóticas (ej: contenido del pensamiento inusual o alteraciones sensorio-perceptivas). Pero sí cuando estas se limitaban al grupo de experiencias similares a las psicóticas que causan una angustia significativa (Karcher et al., 2022). Usando análisis factorial confirmatorio se diseccionó en cinco componentes la sintomatología negativa de esquizofrenia medida en adolescentes y adultos jóvenes de población general: anhedonia, abulia, alogia, aplanamiento afectivo y asociabilidad. La asociación

con PRS de esquizofrenia fue estadísticamente significativa para abulia y aplanamiento afectivo (Havers et al., 2022). En un estudio en población general adulta, mayor de 50 años de edad, el PRS de esquizofrenia se relacionó de forma estadísticamente significativa con menor rendimiento cognitivo en las tareas de fluencia semántica y memoria verbal, síntomas cognitivos de la esquizofrenia. Sin embargo, no se asoció con un empeoramiento en el rendimiento cognitivo en dichas tareas a lo largo de diez años de seguimiento, yendo en contra de la conceptualización clásica de la esquizofrenia de Kraepelin como una “demencia precoz” (Kępińska et al., 2020).

En un punto intermedio entre la no patología y la patología se encuentran los estados mentales de alto riesgo a psicosis. Se pueden definir bien por presentar síntomas psicóticos atenuados, por presentar síntomas psicóticos breves autolimitados, o bien por contar con antecedentes familiares de psicosis sumados a deterioro funcional significativo durante el último año (Fusar-Poli et al., 2014). Recientemente se encontró que el PRS de esquizofrenia se asoció de forma estadísticamente significativa a la progresión a enfermedad psicótica en pacientes con estado mental de alto riesgo (Perkins et al., 2020).

En cuanto a la relación del PRS de esquizofrenia con diferentes grados de gravedad en pacientes ya diagnosticados de esquizofrenia, se ha estudiado utilizando diferentes medidas de gravedad. Se ha replicado la asociación estadísticamente significativa entre el PRS de esquizofrenia y la cronicidad del trastorno, medida como número y duración de ingresos en una planta de hospitalización de psiquiatría (Meier et al., 2016, 2020). También se ha estudiado la relación entre el PRS de esquizofrenia y la resistencia al tratamiento antipsicótico, definido como la insuficiente respuesta a dos fármacos antipsicóticos pautados secuencialmente a una dosis y durante un tiempo óptimos, o definido como la prescripción de clozapina, fármaco indicado en estos

pacientes. Dicha asociación, estadísticamente significativa en el primer trabajo sobre el tema no ha sido generalmente replicada en otros estudios posteriores, aunque la asociación ha sido en todos ellos en el sentido esperado (J. Frank et al., 2015; Gasse et al., 2019; Kowalec et al., 2021; Legge et al., 2020; Talarico et al., 2022; Werner et al., 2020; Wimberley et al., 2017). Otras definiciones de no respuesta a tratamiento antipsicótico, menos restrictivas, como la no respuesta a un antipsicótico, también se han relacionado con el PRS de esquizofrenia (Zhang et al., 2019).

También se ha estudiado la genética de la resistencia al tratamiento en otros trastornos mentales, como la depresión o el trastorno bipolar (Amare et al., 2021; International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen) et al., 2018; Meerman et al., 2022; Schubert et al., 2021).

Si bien todos los estudios mencionados antes apoyan la existencia de un factor P poligénico hay que destacar aquí que la explicación alternativa, antes mencionada, *correlated-factor model*, también cuenta con apoyo desde el campo de la genética. Un estudio reciente usando la herramienta genomic structural equation modelling (genomic SEM) sobre 11 GWAS de trastornos mentales, para modelar la covarianza genética entre ellos, encontró la existencia de cuatro factores de orden superior correlacionados entre ellos, que no necesitan de la existencia de un factor común único. Estos cuatro factores son: 1) trastornos caracterizados por comportamientos compulsivos (anorexia nerviosa, TOC y síndrome de Tourette); 2) trastornos con sintomatología psicótica (esquizofrenia y trastorno bipolar); 3) trastornos del neurodesarrollo con inicio en la infancia (TEA y TDAH) y 4) trastornos internalizantes (ansiedad y depresión) (Grotzinger et al., 2022).

En cualquier caso, la comorbilidad y la heterogeneidad clínica pueden ser dos fenómenos de la dimensionalidad de los trastornos

mentales. Estos se encuentran en un continuo, que diluye las fronteras entre diagnósticos y con la normalidad creadas por las clasificaciones diagnósticas actuales. Siguiendo la jerarquía de HiTOP se han realizado estudios de asociación de PRS con fenotipos psiquiátricos a diferentes niveles de dicha jerarquía, teniendo en cuenta tanto la muestra descubrimiento como diana, mostrado en la Figura 5 (Kotov et al., 2021).

Poniendo el foco en la muestra descubrimiento usada en los estudios de PRS, se han realizado trabajos usando GWAS de muestras trans-diagnósticas frente a controles, como aquellos realizados por el mencionado grupo Cross-Disorder del PGC (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019); trabajos realizados con GWAS de diagnósticos específicos (de prácticamente cualquier trastorno psiquiátrico) y también trabajos de PRS que utilizan como muestra descubrimiento un GWAS sobre síntomas específicos o diferentes formas de presentación de un diagnóstico. Un ejemplo de esto último es el reciente GWAS de interacción de resistencia frente a no resistencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia (Pardiñas et al., 2022).

De la misma forma, poniendo ahora el foco en la muestra diana del estudio de PRS, se han realizado trabajos con muestras diana trans-diagnósticas frente a controles. Un ejemplo es una muestra diana compuesta por diferentes trastornos por uso de sustancias frente a controles (Gurriarán et al., 2019). De forma más extendida se han estudiado muestras diana compuestas por un único diagnóstico frente a controles, de prácticamente cualquier trastorno mental. Por último, se han estudiado muestras diana que comparan entre sí síntomas específicos. Un ejemplo de esto último sería el estudio de síntomas compartidos y no compartidos entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018), o también el estudio entre diferentes subtipos de trastorno bipolar (Stahl et al., 2019).

A su vez los estudios de PRS pueden incorporar en el cálculo del mismo variantes genéticas a lo largo de todo el genoma, que es lo más extendido, o centrarse en variantes genéticas dentro de un conjunto de genes con una función en concreto, como puede ser, por ejemplo, la señalización glutamatérgica o dopaminérgica (Rampino et al., 2017; C. Wang et al., 2018).

Todas las estrategias mencionadas acercan más evidencia a la idea de continuo en la psicopatología, con las implicaciones clínicas que esto pueda tener en un futuro próximo con el paso de una nosología psiquiátrica categorial a una dimensional.

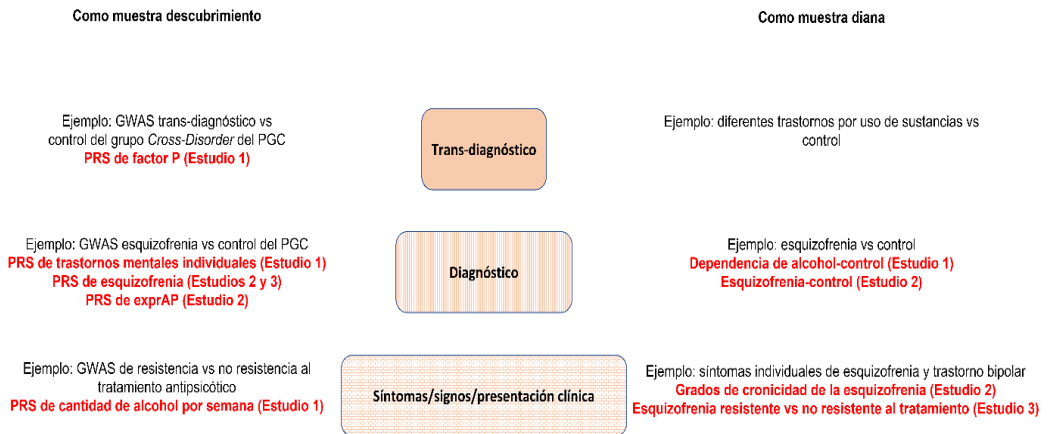


Figura 5. Clasificación de estudios de PRS y psicopatología en un modelo dimensional de jerarquías como el que propone HiTOP (Kotov et al., 2021). A la izquierda ejemplos de diferentes niveles de jerarquía teniendo en cuenta la muestra descubrimiento. Tanto trans-diagnósticos (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019), como a nivel de diagnóstico (Trubetsky et al., 2022) o específico de síntomas o presentación clínica (Pardiñas et al., 2022). A la derecha las mismas jerarquías, pero teniendo en cuenta la muestra diana. Tanto trans-diagnósticos (Gurriarán et al., 2019), como a nivel diagnóstico (Trubetsky et al., 2022), como a nivel de síntomas o presentación clínica (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018). En rojo los estudios de esta tesis. GWAS = *genome-wide association studies*. PGC = *Psychiatric Genomics Consortium*. PRS = *polygenic risk score*. ExprAP = subconjunto de SNP de riesgo a esquizofrenia que modifican la expresión de genes que a su vez ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos. Elaboración propia.

1.8 UTILIDAD DE LA GENÉTICA EN LA CLÍNICA PSIQUIÁTRICA

La genética en psiquiatría ya tiene utilidad clínica actual, recogida en algunas guías de práctica clínica. Si bien la parte genética de la etiología de las enfermedades mentales carga más en variantes genéticas comunes de efecto pequeño que en variantes raras de efecto grande, la principal aplicabilidad clínica actual se centra en estas últimas. Principalmente en dos campos: el diagnóstico genético de los trastornos del neurodesarrollo y la farmacogenética, como se muestra en la Figura 2.

El diagnóstico genético de trastornos del neurodesarrollo, principalmente discapacidad intelectual y TEA, aunque también en algunos casos de esquizofrenia, basa su utilidad en el hecho de que los casos que se presentan con más comorbilidades tienen una alta probabilidad de tener una única variante genética de alta penetrancia como principal fuente etiológica. Frecuentemente, esta se trata de una SNV o una CNV, muchas veces *de novo*, es decir, no presente en ninguno de los dos progenitores. Entre las comorbilidades asociadas a TEA y a una variante genética rara patogénica destacan la discapacidad intelectual, epilepsia, rasgos faciales anómalos y malformaciones congénitas. La probabilidad de encontrar una variante única de alta penetrancia es cercana al 10 % en todos los casos de TEA y mayor aun en el caso de presentaciones sindrómicas (Genovese & Butler, 2020). Por ello hay guías de práctica clínica que recomiendan ofrecer diagnóstico genético a todos los casos de TEA, bien mediante un *array* de CGH (*Comparative Genome Hybridization*) o de SNP, que estudian la presencia de CNV a lo largo del genoma, o mediante un estudio de exoma, que, utilizando métodos de secuenciación de nueva generación, estudia la secuencia completa de las partes codificantes del genoma (Kreiman & Boles, 2020; Schaefer et al., 2013). Esta última técnica tiene la ventaja con respecto a las anteriores que sirve para identificar SNV y, a día de hoy, es la

indicada en primer lugar debido a su mayor resolución (Srivastava et al., 2019). La reducción de costes en los procesos de secuenciación hace que se pueda plantear el estudio de genoma completo mediante métodos de secuenciación de nueva generación en la práctica clínica psiquiátrica. Un buen ejemplo de diagnóstico genético, por ser la CNV más frecuentemente relacionada con enfermedades es la deleción 22q11.2, presente en uno de cada 4.000 recién nacidos vivos. Es la variante responsable del síndrome velo-cardio-facial. Esta se asocia principalmente con esquizofrenia, TDAH, TEA y trastornos de ansiedad. Así, por ejemplo, un 35 % de los que presentan esta deleción tienen diagnóstico o bien de TEA o TDAH, un 25 % de esquizofrenia y, visto al revés, un 1 % de los pacientes con esquizofrenia presentan esta deleción (McDonald-McGinn et al., 2015; Tang et al., 2015). Es importante realizar diagnóstico genético en aquellos casos sindrómicos en los que se sospeche la presencia de una variante de alta penetrancia, que podrían ser CNV o SNV. Ello permite hacer el oportuno consejo genético, resolviendo las dudas sobre la probabilidad de recurrencia del trastorno en la descendencia. Además, el conocimiento específico de la variante genética implicada puede ayudar a manejar el caso clínico, por ejemplo, prediciendo posibles comorbilidades o efectos secundarios por fármacos. Volviendo al ejemplo de la deleción 22q11.2 en el consejo genético se explicaría al paciente y familiares que se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia completa, por lo que el riesgo de presentar el síndrome velo-cardio-facial es del 50 % en los hijos del paciente. También se podría aconsejar estudiar la presencia de dicha deleción en los padres del paciente, aunque esta aparece *de novo* en un 90 % de los casos. Se explicaría que es posible el estudio preimplantacional y prenatal. La utilidad clínica para el paciente con dicha deleción y trastorno mental asociado radica en que estos pacientes tienen más riesgo de presentar parkinsonismo, crisis epilépticas o aumento de peso con el uso de antipsicóticos. Además, como se presenta

generalmente con malformaciones cardíacas habría que monitorizar mediante electrocardiograma el riesgo de prolongación del intervalo QTc (McDonald-McGinn et al., 2015; Tang et al., 2015; Van et al., 2017).

En cuanto a la farmacogenética también existen guías de práctica clínica que emiten recomendaciones específicas para analizar determinadas variantes genéticas cuando se prescribe un determinado fármaco. Aproximadamente entre el 50-75 % de las personas que reciben un fármaco tienen el efecto esperado, siendo, por lo tanto, frecuente la falta de eficacia o la aparición de efectos adversos (Spear et al., 2001). Esta regla general también es aplicable a los psicofármacos. La respuesta a fármacos es un fenotipo complejo que depende por lo tanto de factores ambientales y genéticos (Corponi et al., 2018; van Westrhenen et al., 2020). Se define como farmacogenética, al estudio de aquellas variantes genéticas que influyen en la respuesta a fármacos (Carr et al., 2014). A diferencia de la etiología de los trastornos mentales, en farmacogenética sí existen variantes que, siendo comunes, se relacionan con el fenotipo respuesta a fármacos con penetrancia moderada-alta. En el caso de los psicofármacos la mayor parte de variantes genéticas con utilidad clínica se sitúan en genes que codifican para enzimas de la superfamilia del citocromo P-450, implicadas en su metabolismo (Crettol et al., 2014; Lunenburg & Gasse, 2020). Existen recomendaciones de análisis farmacogenético específicas para muchos psicofármacos, emitidas por las agencias reguladoras de medicamentos Food and Drug Administration (FDA) y European Medicine Agency (EMA) y los consorcios de farmacogenética Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) (Bank et al., 2018). Estos consorcios clasifican a los fármacos según el nivel de recomendación calculado en base a la evidencia científica y a la

gravedad de los potenciales efectos secundarios (Abdullah-Koolmees et al., 2020). En el caso de los psicofármacos, tan solo el antipsicótico pimozida tiene el máximo nivel de recomendación, requerido, por lo que es obligatorio analizar el gen *CYP2D6* previo a su pauta por encima de 4 mg/día. Muchos psicofármacos tienen el nivel de recomendación accionable, lo que significa que existen variantes genéticas asociadas a toxicidad o eficacia con una evidencia científica muy alta y en muchos casos con estudios de coste-eficacia disponibles. En algunos casos contienen también recomendaciones de ajuste de dosis. También, muchos psicofármacos tienen el nivel de recomendación informativo, lo que significa que existen variantes con implicación clínica para otros fármacos, pero sin evidencia clínica a día de hoy para ese fármaco en concreto. Los mencionados consorcios clasifican el perfil metabolizador de cada paciente en función de su diplotipo para un gen determinado, es decir, en función de las dos copias para ese gen. En cada uno de los dos haplotipos puede haber variación genética que determine la función de la enzima, bien sea debido a mutaciones puntuales funcionales o a variación en el número de copias. Así, si las dos copias son funcionales se clasificaría como metabolizador extendido (o normal), si solo una es funcionante sería metabolizador intermedio, si no tiene ninguna copia del gen funcionante sería metabolizador pobre y si tiene más número de copias funcionantes que el normal se clasificaría como metabolizador ultra-rápido. El perfil metabolizador no solo ayuda a elegir el fármaco y la dosis, sino que también puede ayudar a predecir posibles interacciones farmacológicas. Esto en psiquiatría es muy relevante debido al alto uso de la polimedicación. Generalmente las recomendaciones de las guías de práctica clínica se centran en los fenotipos extremos, es decir, metabolizador pobre, con mayor riesgo de efectos secundarios, y metabolizador ultra-rápido, con mayor riesgo de falta de eficacia (excepto en profármacos donde sería a la inversa) (Corponi et al., 2018; Lunenburg & Gasse, 2020; Spear et al.,

2001). Estos fenotipos son frecuentes para el gen *CYP2D6*, principal metabolizador de la mayor parte de antipsicóticos. Así el 7 % de los europeos son metabolizadores pobres para este gen y el 3 % metabolizadores ultra-rápidos (Gaedigk et al., 2017; C. Taylor et al., 2020). Para facilitar la labor del clínico se puede consultar en la página web PharmGKB las recomendaciones emitidas por las guías mencionadas para las diferentes combinaciones gen-fármaco (Whirl-Carrillo et al., 2012, 2021).

Si la mayor carga genética en la etiología de los trastornos mentales está en las variantes genéticas comunes, tiene sentido pensar que el futuro de la utilidad clínica de la genética en psiquiatría esté en el estudio de dichas variantes a través de los PRS. A día de hoy, es factible económicamente ya que el coste por paciente del genotipado no es elevado, y más aun teniendo en cuenta que se trataría de un único análisis para toda la vida del paciente, ya que la secuencia del genoma no cambia y, además, la utilidad sería para múltiples especialidades médicas. Es probable, por lo tanto, que en un futuro los PRS puedan tener una aplicación clínica en psiquiatría en diferentes momentos de la enfermedad: en el cribado de población sana, para poder aplicar las medidas protectoras a aquellos pacientes con mayor riesgo genético de desarrollar un trastorno mental dado y un tratamiento precoz con la aparición de los primeros síntomas; en el inicio de la enfermedad, cuando los síntomas son más inespecíficos para ayudar a establecer diagnósticos más precisos; y en pacientes ya diagnosticados de un trastorno, para ayudar a estratificar la heterogeneidad clínica de los trastornos mentales y tomar decisiones más personalizadas (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021; Torkamani et al., 2018). Sin embargo, aún hay mucho que mejorar en el cálculo de PRS como herramienta predictiva en psiquiatría y también cuestiones prácticas y éticas que responder antes de su aplicación. En cualquier caso, es altamente probable que los PRS

nunca tengan utilidad por sí solos, sino que combinados con otros factores conocidos. De esta forma, en el marco de una medicina personalizada y de precisión, se crearían cálculos que juntarían diferentes factores genéticos y ambientales para estratificar y personalizar el trato que se les da a los pacientes con un trastorno mental. Eso podría ayudar a aliviar su sufrimiento y a mejorar su salud y funcionalidad para poder centrarse en los objetivos vitales que se marquen (Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021).

2

Hipótesis y objetivos

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Esta tesis se centra en tres hipótesis que tratan de explicar desde una perspectiva genómica la alta comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y la alta heterogeneidad de presentación clínica dentro de un mismo diagnóstico psiquiátrico. Para ello se tiene en cuenta la poligenicidad y pleiotropía de los trastornos mentales. Las tres hipótesis son las siguientes:

- A) La alta comorbilidad observada entre los trastornos mentales puede tener parte de su origen en la existencia de un factor P poligénico de psicopatología general. Este factor P poligénico se combinaría con otros factores poligénicos específicos de trastorno o de presentación clínica para conferir un riesgo genético determinado a presentar un trastorno, o una presentación clínica específica. Esta combinación de factores poligénicos puede ser aditiva o de interacción.
- B) La gravedad de un trastorno mental puede tener parte de su origen en la acumulación de variantes genéticas de riesgo a dicho trastorno mental, de tal forma que aquellos casos más graves tendrían riesgos poligénicos mayores de ese trastorno específico que las formas de presentación más leves.
- C) Algunos riesgos poligénicos específicos, calculados con subgrupos de variantes genéticas de riesgo a un trastorno mental que cumplen alguna característica en común, pueden ser más útiles para predecir presentaciones clínicas concretas dentro de dicho trastorno. En concreto, un grupo

de variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia que actúan modificando la expresión de genes, que a su vez ven su expresión modificada por antipsicóticos, podría ser más útil para predecir la gravedad de la esquizofrenia.

Para testar las tres hipótesis se establecen un objetivo general y tres objetivos específicos.

El objetivo general de esta tesis es contribuir al conocimiento de la arquitectura genética de la psicopatología, teniendo en cuenta la poligenicidad y pleiotropía, a través de dos ejes imaginarios conexiónados por un factor P de psicopatología general. Un eje longitudinal que va desde la sintomatología psicopatológica subclínica hasta los casos más graves de enfermedad y un eje transversal, que une a los diferentes trastornos mentales de forma bidireccional.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- A) Analizar en una muestra caso-control de dependencia de alcohol de origen gallego y asturiano, la contribución de un factor P poligénico y un riesgo poligénico a la presentación clínica cantidad de consumo de alcohol en el riesgo de padecer dependencia de alcohol, así como el tipo de combinación, aditiva o de interacción, entre estos dos riesgos poligénicos (Estudio 1).
- B) Analizar en una muestra de esquizofrenia de origen gallego la asociación entre la gravedad de la esquizofrenia, medida como número y duración de ingresos en una unidad de hospitalización de psiquiatría (Estudio 2) y medida como resistencia al tratamiento antipsicótico (Estudio 3), con el riesgo poligénico a esquizofrenia. En el segundo caso, realizar una revisión sistemática y meta-análisis de estudios que analizan la asociación entre resistencia al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia y el riesgo poligénico a esquizofrenia (Estudio 3).

- C) Analizar en una muestra de esquizofrenia de origen gallego la asociación entre la gravedad de esquizofrenia, medida como número y duración de ingresos en una unidad de hospitalización de psiquiatría, y un riesgo poligénico basado en un subgrupo de variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia que tienen la característica de actuar modificando la expresión en cerebro de genes, que, a su vez, ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos, llamado exprAP. De forma secundaria, analizar dicha asociación con dos subgrupos de exprAP, creados en función de la dirección de efecto en la expresión genética (Estudio 2).

3

Metodología

3 METODOLOGÍA

Los tres trabajos de esta tesis son estudios de asociación de PRS. En ellos se calculan PRS en muestras diana, tanto de casos de esquizofrenia y dependencia de alcohol, como de controles, ponderados con los datos de GWAS independientes (muestras descubrimiento).

3.1 MUESTRAS DIANA

Para los tres trabajos se cuenta con muestras de pacientes y controles recogidas en su mayor parte en la comunidad autónoma de Galicia. Una minoría de las muestras fueron recogidas en la comunidad autónoma de Asturias.

Fueron necesarias las muestras de los controles principalmente para el Estudio 1, ya que los Estudios 2 y 3 se centran en diferentes presentaciones clínicas dentro de un mismo diagnóstico, la esquizofrenia. Un análisis secundario del Estudio 2 también necesitó contar con las mismas muestras de controles del Estudio 1. La mayor parte de muestras de controles estudiadas provienen de donantes de sangre recogidas en Santiago de Compostela (Galicia), $N = 531$. Son causa de exclusión para la donación de sangre en nuestro medio el padecimiento de dependencia de alcohol o el uso de drogas ilegales. Estos controles fueron recogidos en 2008. La prevalencia de consumo de alcohol alguna vez en la vida en la población española entre 15-65 años es del $\sim 90\%$, según datos del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. El resto de las muestras de controles ($N = 198$) se recogieron tanto en Galicia como Asturias, en el contexto de

la recogida de muestras de dependencia de alcohol, emparejados por sexo, edad y lugar de origen con los casos de la fase 2 de reclutamiento (definida en el siguiente párrafo). Todos los controles de la fase 2 consumieron en alguna ocasión alcohol, pero no desarrollaron un trastorno por uso del mismo.

Todos los casos analizados en esta tesis, tanto de dependencia de alcohol como de esquizofrenia, fueron diagnosticados por médicos especialistas en psiquiatría, siguiendo los criterios diagnósticos de la clasificación DSM-IV. Los casos de dependencia de alcohol (Estudio 1), $N = 524$, se recogieron en dos fases. En la fase 1 ($N = 321$) se reclutaron, en Galicia, pacientes con diagnóstico de dependencia de alcohol y abuso o dependencia de al menos otro tóxico (incluyendo tabaco). En la fase 2 ($N = 203$) se incluyeron pacientes con dependencia de alcohol, recogidos tanto en Galicia como en Asturias. Los casos de esquizofrenia (Estudios 2 y 3) fueron recogidos en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela ($N = 427$). Se revisó retrospectivamente en todos los casos de esquizofrenia su historial clínico electrónico, con el fin de recolectar la información necesaria para poder clasificarlos en función de su cronicidad, medida como número y duración de ingresos en psiquiatría (Estudio 2) y en función de su resistencia al tratamiento antipsicótico, definida como uso de clozapina en algún momento de la evolución (Estudio 3). Debido a que el Estudio 3 se trata de una revisión sistemática y meta-análisis de estudios de PRS de esquizofrenia en pacientes con esquizofrenia resistente vs no resistente al tratamiento, nuestra muestra es solo una parte de dicho trabajo. El total de muestras meta-analizadas en el Estudio 3 implica 7309 pacientes recogidos en países europeos, con diagnóstico de esquizofrenia o trastornos relacionados, de los cuales 2386 tienen una presentación resistente al tratamiento antipsicótico, definida bien como prescripción de clozapina en algún momento de la

evolución o falta de respuesta a dos antipsicóticos pautados de forma secuencial a una dosis y durante un tiempo óptimos.

Los tamaños muestrales de los tres estudios se consideraron suficientes para encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre los diferentes PRS y fenotipos estudiados, como demuestran otros trabajos sobre la materia con metodologías similares (Gurriarán et al., 2019; Werner et al., 2020).

Todos los participantes fueron genotipados usando el Infinium PsychArray BeadChip, de Illumina (San Diego, California, EEUU). Este *array* contiene ~ 593.000 SNP. Se desarrolló en colaboración con el PGC para la realización de estudios genéticos a gran escala centrados en la patología psiquiátrica, por lo que incluye variantes genéticas relevantes para algunos trastornos mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el TEA, el TDAH, la depresión mayor, el TOC, la anorexia nerviosa y el síndrome de Tourette. Tras la genotipación se llevaron a cabo procedimientos estandarizados de control de calidad usando la herramienta bioinformática PLINK 1.9 (Chang et al., 2015) y de imputación a través de The Michigan Imputation Server (Das et al., 2016). PLINK es un conjunto de herramientas bioinformáticas para el análisis de GWAS. Es gratuito y de código abierto, basado en el lenguaje C/C++ y está diseñado para realizar diferentes análisis básicos a nivel genómico, a gran escala y de una manera computacionalmente eficiente (Chang et al., 2015). Se eliminaron SNP en base a estos filtros: diferencia significativa en la ausencia de SNP entre casos y controles ($P < 0,001$), falta de genotipado $> 5 \%$, desviación en el equilibrio de Hardy-Weinberg ($P < 0,001$) o frecuencia del alelo menor $< 1 \%$. También se eliminaron muestras de participantes en el caso de que dos muestras tuviesen una proporción estimada de alelos compartidos idénticos por descendencia ($\pi\text{-hat}$) $> 0,05$. En ese caso se eliminó un miembro de cada par para evitar la existencia de relación de parentesco críptica. Para controlar la estratificación poblacional se calcularon los

primeros 10 componentes principales de ancestralidad en un análisis de componentes principales utilizando PLINK. Tras la imputación se eliminaron los SNP con frecuencia de alelo menor $< 1 \%$, puntuación de información de imputación $< 0,8$, diferencia significativa en la frecuencia alélica en comparación con el conjunto de datos de referencia (chi-cuadrado > 300) y desequilibrio de Hardy-Weinberg ($P < 1 \times 10^{-6}$).

3.2 MUESTRAS DESCUBRIMIENTO

Para el cálculo de los diferentes PRS se utilizaron, como muestras descubrimiento, datos de GWAS (*summary statistics*) disponibles en repositorios online abiertos y gratuitos, tales como el GWAS Catalog (Buniello et al., 2019), LD Hub (Zheng et al., 2017) o el del propio PGC (Sullivan et al., 2018). Para el Estudio 1 se descargaron los datos de GWAS más actualizados en el momento de realización del trabajo de los siguientes fenotipos: cantidad de alcohol consumido por semana (Liu et al., 2019), trastorno por uso de alcohol (Walters et al., 2018), esquizofrenia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014), depresión mayor (Howard et al., 2019), TDAH (Demontis et al., 2019), trastorno bipolar (Stahl et al., 2019), ansiedad (Purves et al., 2020), trastorno por estrés postraumático (Nievergelt et al., 2019), TEA (Grove et al., 2019), TOC (International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS), 2018) y anorexia nerviosa (Watson et al., 2019). Se calculó un PRS de factor P como el primer componente de un análisis de componentes principales de los PRS calculados con los GWAS de trastornos mentales (excepto trastorno por uso de alcohol). Para los Estudios 2 y 3 se utilizaron los datos genómicos del mayor GWAS de esquizofrenia publicado hasta hoy, sin las muestras españolas. Esto es necesario ya que en los estudios de PRS las muestras descubrimiento y

diana deben ser independientes y nuestra muestra diana de esquizofrenia forma parte del mencionado GWAS (Trubetskoy et al., 2022). El principal análisis del Estudio 2 consistió en un PRS calculado utilizando un subgrupo de SNP de riesgo a esquizofrenia, que cumplieran la característica de modificar la expresión genética (funcionar como eQTL) de genes, que, a su vez, ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos. A este subgrupo de SNP le llamamos exprAP. Para ello se cruzó la información de las bases de datos GTEx portal (GTEx Consortium, 2013), con información sobre eQTL, y The Comparative Toxigenomics Database (Davis et al., 2021), con información de interacción entre químicos (como los fármacos) y genes. Secundariamente exprAP se dividió en dos subgrupos de SNP en función de si el fármaco antipsicótico revertía (*restored*) o aumentaba (*unrestored*) el efecto en la expresión genética del eQTL de riesgo a esquizofrenia.

A todos los datos de GWAS de los tres estudios se les aplicaron filtros para eliminar aquellos SNP con puntuación de información de imputación $< 0,8$ y frecuencia de alelo menor $< 1 \%$.

3.3 MÉTODOS DE CÁLCULO DE PRS

El primer paso previo al cálculo de los PRS fue el proceso de *clumping* para retener el SNP más significativo entre aquellos que están en desequilibrio de ligamiento. Para ello se utilizó PLINK 1.9, con los parámetros r^2 0,1 y tamaño de ventana 500 kb, siendo r^2 una medida de desequilibrio de ligamiento con valores entre cero y uno.

Para el cálculo de los PRS se utilizó de nuevo PLINK 1.9. Este cálculo consiste en una suma de tamaños de efecto de cada SNP asociado a un fenotipo. Este cálculo se hace para cada uno de los participantes (casos y controles) que componen la muestra diana. Los

tamaños de efecto provienen de los GWAS antes mencionados (muestras descubrimiento).

En el caso del Estudio 1 se utilizó el método EB-PRS para el cálculo del tamaño de efecto de los SNP. Este método se basa en la teoría empírica de Bayes y aprovecha la información de los tamaños del efecto de todos los SNP para mejorar la precisión de la predicción. La principal ventaja de este método es que no necesita calcular previamente los parámetros idóneos en una muestra de ajuste, evitando el problema del sobreajuste (Song et al., 2020).

Sin embargo, en el caso de los Estudios 2 y 3 se utilizó para el cálculo de PRS el método, más extendido, C + T (*clumping + threshold*). Con este método el tamaño de efecto de los SNP se calcula como el logaritmo natural de la OR estimada en el GWAS usado como muestra descubrimiento. Los parámetros de *clumping*, comunes también con el Estudio 1, ya fueron descritos. En cuanto al umbral de P (*threshold*) de la muestra descubrimiento que determina que SNP se incluyen en el cálculo del PRS, tanto para el Estudio 2 como 3 se utilizó $P < 0,05$. Varios motivos justificaron la selección de este valor de umbral de P. Por un lado, fue el que mejor predijo la diferencia en el estatus esquizofrenia-control en el trabajo del GWAS de esquizofrenia más grande hasta hoy (Trubetskoy et al., 2022). También fue el que mejor predijo la diferencia en el estatus esquizofrenia resistente vs no resistente a tratamiento usando un PRS de resistencia al tratamiento (Pardiñas et al., 2022). Por último, en el caso del Estudio 3, 0,05 fue el único umbral de P analizado en todos los trabajos de asociación entre PRS de esquizofrenia y resistencia al tratamiento que cumplieron los criterios de selección para ser meta-analizados.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo en RStudio, un entorno de desarrollo integrado para el lenguaje de programación R, dedicado principalmente a la computación estadística.

Para las variables dicotómicas, tales como dependencia de alcohol-control (Estudio 1), esquizofrenia-control (Estudio 2), reingreso-no reingreso de pacientes con esquizofrenia (Estudio 2) o resistencia-no resistencia al tratamiento antipsicótico (Estudio 3), se utilizó regresión logística. La variable dependiente de la regresión logística fue cada una de las mencionadas variables dicotómicas. Como variable independiente se utilizó el PRS a analizar en cada estudio. En el caso del Estudio 1 también se estudió el efecto aditivo entre los PRS de factor P y de cantidad de consumo de alcohol incluyendo ambos en el modelo de regresión logística como variables independientes, así como su interacción incluyendo su producto en el modelo. En todos los casos se utilizaron como covariables (variables independientes) la edad, el sexo y los 10 componentes principales de ancestralidad. Además, en el Estudio 1 se utilizó como covariable la fase de reclutamiento de las muestras. En todos los casos los PRS se estandarizaron para tener una media de cero y desviación estándar de uno.

En el Estudio 2 se analizó la variable “historial de ingresos en unidad de hospitalización de psiquiatría”. Esta es una variable ordinal de cuatro niveles: 1) nunca ingresos en una unidad psiquiatría, 2) menos de tres ingresos en una unidad de agudos de psiquiatría, 3) tres o más ingresos en una unidad de agudos de psiquiatría o algún ingreso en una unidad de media estancia de psiquiatría y 4) algún ingreso en una unidad de larga estancia de psiquiatría. Su significación estadística se estudió mediante una regresión ordinal, usando el paquete de R `polr` y las mismas covariables descritas arriba. Se usó el test de Brant para

analizar la asunción de probabilidades proporcionales, es decir que los coeficientes son iguales entre todos los niveles.

En todos los casos se calculó el incremento de la pseudo- R^2 de Nagelkerke entre el modelo con y sin la variable independiente PRS para estimar el porcentaje de la varianza del fenotipo a estudio explicado por el PRS.

Para determinar la significación estadística se utilizó la corrección de Bonferroni de múltiples test. En el caso del Estudio 2, debido a que se estudiaron dos fenotipos relacionados entre sí (reingreso vs no reingreso e historial de ingresos en unidad de hospitalización de psiquiatría) y cuatro PRS también relacionados entre sí (PRS derivados del GWAS de esquizofrenia: esquizofrenia, *exprAP*, *restored* y *unrestored*) la corrección por múltiples test se hizo en base al número efectivo de test independientes.

Por último, el Estudio 3 consistió en una revisión sistemática y meta-análisis, siguiendo la última actualización de la guía PRISMA (Liberati et al., 2009; Page et al., 2021), de estudios de asociación entre el PRS de esquizofrenia y la resistencia al tratamiento antipsicótico. El meta-análisis se realizó con el paquete metafor de R, usando un modelo de efectos fijos para el análisis principal, la medida I^2 para cuantificar la heterogeneidad entre los estudios y un gráfico en embudo para estudiar la posibilidad de sesgo de publicación.

En todos los estudios se hicieron diversos análisis secundarios tales como el estudio de subgrupos de pacientes, la inclusión de nuevas covariables en el modelo de regresión, o el estudio de definiciones alternativas de fenotipos clínicos.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Todos los participantes de los tres estudios firmaron un consentimiento informado. Los estudios fueron aprobados por el Comité Ético de Galicia y todas las investigaciones se hicieron en el marco ético de la última versión de la Declaración de Helsinki.

Las muestras de ADN de dependencia de alcohol y de esquizofrenia pertenecen a las colecciones de Javier Costas, director de la presente tesis. La colección de dependencia de alcohol tiene el número 0003122 en el registro nacional de biobancos. La creación de la colección fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (CEIC) (código de registro: 2012/368) para su uso en investigación sobre las bases genéticas de las drogodependencias. La colección de esquizofrenia tiene el número C.0000877 en el registro nacional de biobancos. Fue dada de alta el 23 de noviembre del 2012 para el estudio de las bases genéticas de la esquizofrenia. Las muestras se reclutaron en el marco de los siguientes proyectos que recibieron el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia:

Título: Riesgo poligénico a desarrollar esquizofrenia a partir de módulos de coexpresión espaciotemporal en cerebro: implicaciones etiopatogénicas y clínicas. Entidad financiadora: ISCIII. Código PI14/01020. Duración: 2015-2017. Código de Registro do CEIC de Galicia: 2014/369. Fecha de aprobación CEIC: 21/07/2014.

Título: Secuenciación exónica de pacientes esquizofrénicos con microdeleciones y microduplicaciones que confieren riesgo elevado a padecer esquizofrenia y otros trastornos del neurodesarrollo. Entidad financiadora: ISCIII. Código CP11/00163. Duración: 2012-2014. Código de Registro de CEIC de Galicia: 2011/276. Fecha de aprobación CEIC: 26/07/2011.

Título: Identificación de variantes de riesgo en regiones promotoras de genes asociados a esquizofrenia mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación de alto rendimiento. Entidad financiadora: ISCIII. Código PI11/00770. Duración: 2012-2014. Código de registro del CEIC de Galicia: 2011/124. Fecha de aprobación CEIC: 14/04/2011.

4

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDIO 1: GENETIC PREDISPOSITION TO ALCOHOL DEPENDENCE: THE COMBINED ROLE OF POLYGENIC RISK TO GENERAL PSYCHOPATHOLOGY AND TO HIGH ALCOHOL CONSUMPTION

Referencia: Facal F, Flórez G, Blanco V, Rodríguez J, Pereiro C, Fernández JM, Fariñas E, Estévez V, Gómez-Trigo J, Gurriarán X, Sáiz P, Vázquez FL, Arrojo M, Costas J; GenPol Study Group. Genetic predisposition to alcohol dependence: The combined role of polygenic risk to general psychopathology and to high alcohol consumption. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Apr 1;221:108556.

Autores: Fernando Facal, Gerardo Flórez, Vanessa Blanco, Julio Rodríguez, César Pereiro, José Manuel Fernández, Emilio Fariñas, Valentín Estévez, Jesús Gómez-Trigo, Xaquín Gurriarán, Pilar Sáiz, Fernando Lino Vázquez, Manuel Arrojo, Javier Costas.

Identificación del artículo:

DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108556

PMID: 33561667

Enlace: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108556>

Identificación de la revista:

Drug and alcohol dependence

ISSN: 1879-0046

JCR 2021: 4,852 (Q1 Substance Abuse, SSCI)

Scopus CiteScore 2021: 6,1 (92/529 Psychiatry and Mental Health)

Contribución del doctorando: Llevó a cabo todos los análisis, excepto el de imputación. Contribuyó en la escritura del manuscrito, revisó y aprobó la versión final.

4.2 ESTUDIO 2: ASSOCIATION BETWEEN PSYCHIATRIC HOSPITALIZATIONS OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND POLYGENIC RISK SCORES BASED ON GENES WITH ALTERED EXPRESSION BY ANTIPSYCHOTICS

Referencia: Facal F, Arrojo M, Paz E, Páramo M, Costas J. Association between psychiatric hospitalizations of patients with schizophrenia and polygenic risk scores based on genes with altered expression by antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Aug;146(2):139-150.

Autores: Fernando Facal, Manuel Arrojo, Eduardo Paz, Mario Páramo, Javier Costas.

Identificación del artículo:

DOI: 10.1111/acps.13444

PMID: 35582973

Enlace: <https://doi.org/10.1111/acps.13444>

Identificación de la revista:

Acta Psychiatrica Scandinavica

ISSN: 1600-0447

JCR 2021: 7,734 (Q1 Psychiatry, SCIE)

Scopus CiteScore 2021: 10,5 (25/529 Psychiatry and Mental Health)

Contribución del doctorando: Recogió la información de cronicidad de las historias electrónicas. Llevó a cabo todos los análisis, excepto el de imputación. Contribuyó en la escritura del manuscrito, revisó y aprobó la versión final.

4.3 ESTUDIO 3: POLYGENIC RISK SCORES FOR SCHIZOPHRENIA AND TREATMENT RESISTANCE: NEW DATA, SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Referencia: Facal F, Costas J. Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2023 Jan 17;252:189-197.

Autores: Fernando Facal, Javier Costas.

Identificación del artículo:

DOI: 10.1016/j.schres.2023.01.012

PMID: 36657363

Enlace: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.01.012>

Identificación de la revista:

Schizophrenia Research

ISSN: 1573-2509

JCR 2021: 4,662 (Q2 Psychiatry, SCIE)

Scopus CiteScore 2021: 8,0 (53/529 Psychiatry and Mental Health)

Contribución del doctorando: Realizó la búsqueda bibliográfica, extrajo los datos de los artículos y realizó los análisis estadísticos. Contribuyó en la escritura del manuscrito, revisó y aprobó la versión final.

5

Discusión General

5 DISCUSIÓN GENERAL

En esta tesis se presentan tres trabajos de PRS que estudian en dos ejes diferentes la psicopatología teniendo en cuenta la poligenicidad y pleiotropía. Un eje transversal, que une a los diferentes trastornos mentales y ayuda a explicar la enorme comorbilidad existente en psiquiatría (Estudio 1) y un eje longitudinal que va de la normalidad a la patología y diferentes grados de gravedad de la misma, que ayuda a explicar la heterogeneidad en la presentación de la psicopatología a través de un mismo diagnóstico (Estudios 2 y 3). En los tres estudios coexisten dos propósitos diferentes, aunque relacionados. Por un lado, un propósito científico-académico, que es el de contribuir a la comprensión de la arquitectura de la psicopatología desde un punto de vista genético, es decir, buscar una explicación a fenómenos como la comorbilidad o la heterogeneidad clínica. Por otro lado, un propósito más práctico, que es la búsqueda de marcadores genéticos con utilidad clínica en un futuro próximo para la predicción de fenotipos. Explicación y predicción son propósitos diferentes, aunque complementarios (Plomin & von Stumm, 2022). Los tres trabajos de esta tesis tienen por lo tanto una visión traslacional. Como se muestra en la Figura 5, se utilizan en los estudios de esta tesis diferentes tipos de muestra descubrimiento (GWAS) en los estudios de PRS, siguiendo un modelo jerárquico y dimensional como el propuesto por HiTOP (Kotov et al., 2021). Analizamos en nuestros trabajos un factor P poligénico (Estudio 1), factores genéticos específicos de diagnóstico (Estudios 1, 2 y 3) y factores genéticos específicos de presentación clínica (PRS de cantidad de alcohol por semana en el Estudio 1), para estudiar su

asociación con los fenotipos diagnóstico (dependencia de alcohol-control en el Estudio 1 y esquizofrenia-control en el Estudio 2) y presentación clínica (gravedad de la esquizofrenia, Estudios 2 y 3).

En el Estudio 1 se analizó un riesgo poligénico de factor P de psicopatología general (PRS de factor P) en una muestra compuesta por 524 pacientes con dependencia de alcohol y 729 controles. El PRS de factor P se calculó como el primer componente de un análisis de componentes principales de nueve PRS de trastornos mentales. Este PRS de factor P explicó más la diferencia dependencia de alcohol-control que cualquiera de los PRS de trastorno mental por separado y también más que el PRS de dependencia de alcohol. Este riesgo poligénico de factor P (o PRS de factor P) y el PRS de cantidad de consumo de alcohol (medido como cantidad de alcohol consumido por semana) son prácticamente independientes y actúan de una forma aditiva para conferir el riesgo a presentar dependencia de alcohol. Este resultado principal se mantuvo significativo en el subgrupo de pacientes sin comorbilidad psiquiátrica ni de consumo de otros tóxicos. Por lo tanto, este primer estudio de la tesis es una evidencia más de la existencia de un factor P de psicopatología general, en este caso a nivel genético, que predispone a la presentación de un trastorno mental, en este estudio la dependencia de alcohol. Se observa que la arquitectura genética de los pacientes con dependencia de alcohol también depende de otro componente, prácticamente independiente del factor P, que sería la predisposición genética a la cantidad de consumo de alcohol. Así, aquellos pacientes en los que concurren estos dos riesgos poligénicos (a psicopatología general y a cantidad de consumo de alcohol) tendrán más riesgo de presentar una dependencia de alcohol.

En el Estudio 2 se replicó la relación entre el PRS de esquizofrenia y la gravedad de la misma, medida como número y duración de ingresos hospitalarios en psiquiatría, en una muestra

compuesta por 427 pacientes de esquizofrenia con información clínica recogida retrospectivamente en la historia clínica electrónica en relación al número y tipo de ingresos psiquiátricos (unidad de hospitalización de agudos, media estancia y larga estancia). Sin embargo, el resultado principal del Estudio 2 fue que un pequeño subgrupo de variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia, que cumplen la característica de modificar la expresión de genes en cerebro (actúan como eQTL) que a su vez ven su expresión modificada por fármacos antipsicóticos, explica más la cronicidad de la esquizofrenia medida de la misma forma que el PRS de esquizofrenia. Además, permite clasificar a los pacientes según el riesgo de reingreso en una unidad de hospitalización de agudos. Esto no se debió simplemente a que estos SNP sean eQTL en cerebro, como se demostró en un análisis de permutaciones. Esta asociación se mantuvo significativa en todos los análisis secundarios, tales como diferentes definiciones de cronicidad, definición alternativa de edad teniendo en cuenta los fallecimientos, uso de clozapina como covariable, eliminación de pacientes ingresados en media estancia, debido a la heterogeneidad de la duración de los ingresos de estos pacientes, y eliminación de los pacientes ingresados en larga estancia con anterioridad a la creación de la unidad de media estancia en 1993.

En el Estudio 3, en línea con el Estudio 2, se examinó la relación entre el PRS de esquizofrenia y la gravedad de la misma, en este caso, medida como resistencia al tratamiento antipsicótico. Se definió resistencia al tratamiento como paciente que no responde a dos antipsicóticos, pautados secuencialmente durante un tiempo suficiente y a una dosis terapéutica, o como uso de clozapina en algún momento de la evolución del trastorno. Para ello, se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de efectos fijos de estudios de asociación entre estas dos variables. El resultado principal fue que, pese a que solo uno de los cinco trabajos meta-analizados encontraba una

asociación estadísticamente significativa entre PRS de esquizofrenia y resistencia al tratamiento al umbral de P estudiado ($< 0,05$), nuestro meta-análisis de cinco trabajos (incluyendo nuestra propia muestra descrita en el Estudio 2) encontró una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables. Además, esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa cuando se llevó a cabo un meta-análisis de efectos aleatorios y en todos los meta-análisis en los que se dejaba fuera uno de los cinco trabajos. De esa manera complementa al Estudio 2, apoyando la hipótesis (en el eje longitudinal de gravedad) que a mayor gravedad de trastorno más carga genética, en este caso de variantes genéticas comunes de riesgo a esquizofrenia.

5.1 PRS COMO PREDICTOR DE FENOTIPOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN PSIQUIATRÍA

Ya que uno de los propósitos de esta tesis es la búsqueda de marcadores predictivos para la práctica clínica en psiquiatría, conviene empezar por una discusión sobre la posible utilidad de los PRS en el futuro de esta especialidad médica. El uso de PRS puede tener cabida en diferentes momentos de la enfermedad psiquiátrica, tales como en el cribado en población general, en las fases iniciales de la enfermedad para establecer diagnósticos más precisos, o para estratificar a los pacientes ya diagnosticados según diferentes características clínicas (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021; Torkamani et al., 2018).

En primer lugar, el uso de PRS para el cribado de la patología mental en gente que aún no ha debutado con la enfermedad es probable que no vaya a ser la principal utilidad clínica de los PRS. Los trastornos mentales no son puramente genéticos, sino multifactoriales, es decir contribuyen factores genéticos, ambientales y psicosociales. Por ello, incluso una persona con un PRS alto para presentar un

trastorno no está determinado a presentarlo, sino que solo predispuesto. Los factores ambientales juegan un papel decisivo. Aunque este argumento se puede aplicar como crítica del uso de PRS en cualquier momento de la enfermedad, tiene más relevancia en población general sana, por las consecuencias que pueda tener la transmisión de información sobre un riesgo genético a alguien que en realidad tiene baja probabilidad de desarrollar la enfermedad. Dichas consecuencias se desarrollan en el último apartado de esta discusión general. Una persona en el decil de PRS de esquizofrenia más alto tiene cinco veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia que una persona escogida al azar (Trubetskoy et al., 2022; Zheutlin et al., 2019), pero, como la esquizofrenia tiene una prevalencia del 1 %, solo el 5 % de las personas en ese decil de mayor PRS desarrollarán el trastorno. Clave en este punto es la prevalencia. El cribado será, por lo tanto, más útil en trastornos más prevalentes a nivel poblacional global, o bien dentro de una población, más específica, que por alguna característica tenga la prevalencia aumentada. Un ejemplo de su utilidad podría ser la estratificación de la población consumidora regular de alcohol según su riesgo genético a desarrollar dependencia de alcohol. Precisamente en el Estudio 1 se busca un PRS que ayude a diferenciar casos de dependencia de alcohol de controles. En cualquier caso, la utilidad de los PRS como cribado de riesgo a desarrollar un trastorno mental, radicaría en la posibilidad de ayudar a modificar el ambiente de aquellas personas con mayor riesgo genético y reducir el riesgo de aparición de la enfermedad. Esto será tanto más útil cuanto más se conozcan los factores de riesgo (y de protección). Un ejemplo es el conocimiento actual de la relación entre el uso de cannabis y el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico (Hasan et al., 2020). Así, en aquellos individuos con mayor PRS de esquizofrenia estaría justificado trabajar la motivación para la abstinencia de tóxicos, especialmente de cannabis, mediante intervenciones basadas en la entrevista motivacional, una herramienta clave para ayudar a los

pacientes en el abandono de un hábito perjudicial (DiClemente et al., 2017).

En segundo lugar, los PRS podrían tener más utilidad a la hora de establecer diagnósticos más precisos en los debuts de los trastornos mentales, cuando los síntomas suelen ser más inespecíficos. En esta línea se encontró en una cohorte de pacientes europeos con alto riesgo clínico de inicio de psicosis que el PRS de esquizofrenia se asoció de forma estadísticamente significativa con la progresión a la psicosis (Perkins et al., 2020). También se descubrió en un estudio de pacientes con un primer episodio psicótico que aquellos que evolucionaban hacia un diagnóstico de esquizofrenia (revisado retrospectivamente en su historial clínico electrónico) tenían un PRS de esquizofrenia mayor que los que evolucionaban hacia otros diagnósticos como trastorno bipolar, depresión con síntomas psicóticos u otros diagnósticos de psicosis no específicos (Vassos et al., 2017).

Por último, donde es probable que los PRS jueguen un papel más importante en el futuro de la psiquiatría es en la estratificación de pacientes dentro de un mismo diagnóstico, para hacer una medicina de precisión más personalizada (Lewis & Vassos, 2020; Murray et al., 2021; Torkamani et al., 2018). Diferentes trabajos de investigación genética están ayudando a diseccionar la psicopatología y por lo tanto la heterogeneidad de los trastornos mentales. Así, un estudio que diseccionaba a nivel genético la psicopatología de la esquizofrenia y del trastorno bipolar encontró que los síntomas maníacos en pacientes con esquizofrenia se asociaron a mayor PRS de trastorno bipolar y los síntomas psicóticos en pacientes con trastorno bipolar se asociaron a mayor PRS de esquizofrenia (Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018). En línea con lo anterior, el trastorno bipolar tipo I (episodios de manía) correlaciona más a nivel genético con esquizofrenia que el trastorno bipolar tipo II (episodios de hipomanía alternados con episodios de

depresión) y este último correlaciona más a nivel genético con depresión mayor (Stahl et al., 2019). La estratificación a nivel genético también se ha estudiado en los trastornos del neurodesarrollo. Pese a que la DSM-5 eliminó de su clasificación los diferentes subtipos de autismo, encuadrándolos en un diagnóstico común de TEA, los estudios de PRS muestran diferencias entre ellos. En este sentido se encontró que el síndrome de Asperger, además de tener un PRS de TEA mayor que el resto de los subtipos de autismo, se asocia de forma estadísticamente significativa con riesgos poligénicos de esquizofrenia, depresión y TDAH. Esta asociación no se dio con los otros subtipos de autismo, viéndose una diferencia a nivel genético (González-Peñas et al., 2020; Grove et al., 2019). Existe mucha heterogeneidad clínica dentro de un mismo diagnóstico, en parte probablemente por la propia estructura de las clasificaciones diagnósticas, ya que existen muchas combinaciones de síntomas diferentes para codificar el mismo diagnóstico. Hay diferentes estrategias para desenredar esta heterogeneidad en fenotipos más homogéneos, como son el estudio de endofenotipos, subtipos diagnósticos, síntomas individuales o diferentes grados de gravedad. En cuanto a este último punto los PRS podrían ayudar a predecir el pronóstico de los pacientes o la respuesta a fármacos.

Un ejemplo de relevancia clínica en el que los PRS podrían tener una utilidad futura en la estratificación dentro de un mismo diagnóstico es la gravedad de la esquizofrenia, medida de diferentes formas, como por ejemplo el riesgo de descompensaciones psicóticas o de reingresos. Esto es importante ya que, pese a que la tasa de remisión clínica tras un primer episodio psicótico es alta, el porcentaje de pacientes que tienen un segundo episodio es del 50 % al año de seguimiento y 80 % a los cinco años (Alvarez-Jiménez et al., 2011; Bioque et al., 2022). Además, la necesidad de re-ingresar en una unidad de hospitalización de psiquiatría es del 50 % a los dos años de seguimiento y del 83 % a los

siete años y medio de seguimiento (Gleeson et al., 2010). Las descompensaciones pueden ocasionar un daño estructural en el cerebro, como apunta la asociación estadísticamente significativa entre la duración de las descompensaciones psicóticas y la pérdida de tejido cerebral estudiado mediante resonancia magnética (Andreasen et al., 2013). Además, la respuesta a los antipsicóticos es más pobre en un segundo episodio de psicosis con respecto al primero, por lo que es crucial prevenir en la medida de lo posible la aparición de nuevas descompensaciones (Takeuchi et al., 2019). Algunos factores relacionados con la exacerbación de la clínica psicótica tras un primer episodio no son modificables, como son el sexo masculino, la duración de la clínica psicótica sin tratar, un peor ajuste premórbido o la presencia de mucha sintomatología negativa. Otros factores sí son modificables, tales como una pobre conciencia de enfermedad y baja adherencia al tratamiento, la resistencia al mismo, el consumo de tóxicos o la alta expresividad emocional en los cuidadores principales. Los pacientes con más probabilidad de recaída tienen con frecuencia tratamientos más complejos, como son el uso de politerapia antipsicótica, dosis altas, estabilizadores del ánimo o benzodiazepinas; así como mayor probabilidad de sufrir efectos secundarios. La clozapina, sin embargo, tiene un efecto protector. Sería interesante poder predecir al inicio de la enfermedad quienes son aquellos pacientes con más riesgo de recurrencia, pero las variables sociodemográficas no son buenos predictores de descompensación (Alvarez-Jimenez et al., 2012; Bioque et al., 2022). Una predicción temprana de la predisposición a las recaídas podría disminuir el riesgo a las mismas mediante el uso precoz de clozapina y ayudar a redistribuir mejor los recursos, por ejemplo, citando a los pacientes de mayor riesgo con más frecuencia o priorizándolos para plazas de hospital de día con el fin de poner en práctica otras intervenciones que han demostrado disminuir la probabilidad de recaída, tales como las intervenciones familiares, la psicoeducación o la terapia cognitivo-conductual (Bighelli et al., 2021;

Land et al., 2017). Otra forma de medir la gravedad de la esquizofrenia es el estudio de la resistencia a los tratamientos antipsicóticos convencionales. Se define por consenso, la esquizofrenia resistente al tratamiento, aquella que no responde a dos antipsicóticos pautados de forma secuencial a una dosis terapéutica y durante un tiempo suficiente. Su detección precoz sería de gran interés, ya que un tercio de los pacientes con esquizofrenia son resistentes al tratamiento antipsicótico y en este caso la clozapina es el fármaco indicado (Siskind et al., 2022). El poder detectar desde el inicio de la enfermedad que paciente tiene mayor predisposición a necesitar clozapina disminuiría el retraso en su pauta, lo cual es un factor de riesgo para no responder tampoco a este fármaco (Farooq et al., 2019; Siskind et al., 2022). Precisamente estos dos últimos puntos los exploramos en los Estudios 2 y 3.

Para explorar la utilidad de los PRS en la práctica clínica, en el caso de esta tesis en psiquiatría, existen diferentes estrategias de cálculo de PRS según el GWAS de origen (muestra descubrimiento). A lo largo de los tres estudios de esta tesis se utilizan muestras descubrimiento trans-diagnósticas, como el PRS de factor P del Estudio 1; muestras descubrimiento específicas de un diagnóstico, como los diferentes PRS de trastornos mentales utilizados de forma independiente en el Estudio 1 y el PRS de esquizofrenia usado en los Estudios 2 y 3, así como el PRS de exprAP, derivado de un GWAS de esquizofrenia; y también una muestra descubrimiento específica de presentación clínica, en el caso del Estudio 1, el PRS de cantidad de consumo de alcohol.

5.2 FACTORES POLIGÉNICOS TRANS-DIAGNÓSTICOS

Aunque el Estudio 1 se centra en el análisis de un PRS del factor P de psicopatología general y los Estudios 2 y 3 se centran en el PRS de esquizofrenia hay una relación entre ambos PRS. En primer lugar,

en el Estudio 1, uno de los PRS que más contribuyó al primer componente principal de nueve PRS de trastornos mentales (PRS de factor P) fue el PRS de esquizofrenia y el PRS que más explicó (por separado) la diferencia caso-control en la muestra de dependencia de alcohol fue el de esquizofrenia. Aunque la contribución de cada PRS al factor P depende de varios factores, como la potencia del GWAS de origen, la heterogeneidad de la muestra de casos, la heredabilidad basada en SNP y la contribución real del factor P poligénico a cada trastorno. Caspi y colaboradores, en su trabajo en el que acuñan el término factor P de psicopatología general, encuentran que las variables de trastornos del pensamiento en el modelo bifactorial cargan mucho en el factor P. Entendiéndose como trastornos del pensamiento aquellos que se manifiestan por alteraciones en el contenido del pensamiento, bien sea a través de delirios u obsesiones. De hecho, encuentran que el modelo encaja mejor cuando el factor específico de trastornos del pensamiento se elimina dejando que estos carguen directamente en el factor P. Por ello, hipotetizan que en cuanto a la dimensión de gravedad el factor P tiene su máximo en los trastornos del pensamiento, de tal forma que, un individuo que tenga un gran componente de este factor P podría, en caso de que su trastorno progrese hacia la gravedad, experimentar sintomatología psicótica, cualquiera que sea el diagnóstico (Caspi et al., 2014). De esta forma, ya que la esquizofrenia es el paradigma de los trastornos psicóticos, un PRS de esquizofrenia podría plantearse como una aproximación al factor P poligénico. Siguiendo este razonamiento los Estudios 2 y 3 encuentran que a mayor PRS de esquizofrenia, el cual podría representar el factor P poligénico, mayor gravedad del trastorno, medido de diferentes formas. Sería una evidencia más de que a mayor factor P mayor gravedad. Esto se situaría en el eje longitudinal de la Figura 1. Sin embargo, el PRS de factor P calculado como en el Estudio 1, parece una aproximación más exacta al concepto buscado de factor poligénico de psicopatología general ya

que en el Estudio 1 se encuentra que todos los trastornos que contribuyen al PRS de factor P cargan en la misma dirección, habiendo trastornos tanto internalizantes, como externalizantes y del pensamiento contribuyendo de manera significativa al mismo. Además, este PRS de factor P explicó más la variación de dependencia de alcohol-control que cualquiera de los PRS de diferentes trastornos por separado. Este resultado apoyaría la existencia del factor P como nexo entre trastornos, en el eje transversal de la Figura 1. La asociación entre el factor P poligénico y la dependencia de alcohol se mantuvo estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes sin comorbilidades psiquiátricas ni de uso de otras sustancias. Esto es una evidencia más de que la correlación genética entre trastornos mentales no se debe simplemente a un error de muestreo por la comorbilidad (Wray et al., 2012). Con anterioridad a nuestro Estudio 1 ya se había arrojado evidencia acerca de la contribución de la genética al factor P de psicopatología general aplicando un análisis de componentes principales a matrices de correlación genética de los principales trastornos mentales utilizando cuatro métodos diferentes: estudios de familias, GREML, LDSC y PRS. Todos los trastornos cargaron positivamente en el primer componente principal, explicando respectivamente el 57 %, 43 %, 35 % y 22 % de la varianza en los cuatro métodos (Selzam et al., 2018). En un estudio previo a nuestro Estudio 1, en el que se acuñó el término factor P poligénico (en esta tesis también llamado PRS de factor P), utilizaron la misma estrategia para conseguir el PRS de factor P que la usada por nosotros. Este factor P poligénico, pese a estar calculado con GWAS realizados en adultos, se asoció con un factor P fenotípico en una muestra de edad infanto-juvenil (Allegrini et al., 2020), como una evidencia de la estabilidad del factor P a lo largo de la vida. El factor P fenotípico en el trabajo mencionado se calculó también usando componentes principales en base a información fenotípica, recogida en entrevistas a los padres de los participantes. Algunas de estas medidas fenotípicas,

por ejemplo, fueron el comportamiento pro/anti-social, problemas con pares o rasgos de autismo. Otra aproximación al factor P poligénico es el cálculo de PRS usando como muestra descubrimiento los datos del GWAS del grupo Cross-Disorder del PGC. De esta forma en un estudio previo un PRS basado en dicho GWAS, incluyendo cinco trastornos mentales (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, TEA y TDAH), se asoció con una muestra diana trans-diagnóstica de diferentes trastornos por uso de sustancias (Gurriarán et al., 2019). Sin embargo, una limitación de utilizar los datos de dicho GWAS es que puede incluir SNP cuyo efecto de riesgo proceda solo de un trastorno, mientras que la estrategia de componentes principales del Estudio 1 asegura que el riesgo genético estudiado es común a los trastornos que cargan de forma significativa en el primer componente del análisis de componentes principales. En esta misma línea, se han desarrollado otros métodos de identificación de SNP asociados con combinación de rasgos, los cuales usan datos de diferentes GWAS, como Multi-Trait Analysis of GWAS (MTAG) (Turley et al., 2018), SMTpred (Maier et al., 2018), o genomic SEM (Grotzinger et al., 2019). Cuando se compararon entre ellos los diferentes métodos basados en la combinación de diferentes GWAS se vio que todos tienen una capacidad predictiva similar (Allegrini et al., 2019). El método empleado por nosotros en el Estudio 1, PCA, tiene la desventaja de que no controla la posibilidad del solapamiento de muestras entre los diferentes GWAS, algo que sí controlan el resto de métodos. Tiene la ventaja, sin embargo, de que es más sencillo de implementar e interpretar. Todos los métodos mencionados se pueden utilizar para aprovechar la pleiotropía entre fenotipos y así mejorar la predicción del riesgo poligénico.

Los PRS calculados con muestras descubrimiento trans-diagnósticas pueden tener utilidad clínica futura para la predicción de fenotipos en psiquiatría a lo largo tanto del eje longitudinal de

gravedad, como del eje horizontal de comorbilidad. En cuanto al eje de gravedad de los trastornos psiquiátricos, tiene sentido pensar que, si el factor P se asocia a mayor gravedad de la psicopatología y peor pronóstico, es probable que el PRS de factor P pueda ayudar a predecir dichos fenotipos y ayudar a redistribuir mejor los recursos. En cuanto al eje de la comorbilidad, ya que los trastornos mentales comparten síntomas comunes tiene sentido pensar que el PRS de factor P pueda ayudar a predecir algunos síntomas trans-diagnósticos relevantes, como puede ser la ideación suicida. En este sentido, el PRS de depresión se asoció a haber realizado al menos un intento de suicidio en pacientes con diagnóstico de depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia (Mullins et al., 2019). El PRS de depresión puede ser una aproximación al factor P poligénico, como demuestra el hecho de haber sido, en el Estudio 1, el que más contribuyó al PRS de factor P. Esto puede tener que ver con el hecho de que la fenotipación depresión-control en el GWAS de origen fue poco estricta, basándose en un pequeño conjunto de preguntas auto administradas por los participantes. Esta estrategia, conocida en inglés como *minimal phenotyping*, puede llevar a la identificación de SNP relacionados de forma más inespecífica con otros trastornos mentales y no solo con depresión (Cai et al., 2020; Howard et al., 2019). Sin embargo, es probable que el PRS de factor P calculado mediante una muestra de descubrimiento trans-diagnóstica, mediante la combinación de diferentes PRS, pueda ayudar a predecir mejor algunos síntomas trans-diagnósticos como es la ideación suicida.

En cualquier caso, la asociación entre PRS de factor P con dependencia de alcohol del Estudio 1 se suma a otras evidencias genéticas sobre la existencia de una arquitectura dimensional de la nosología psiquiátrica, como la enorme correlación genética entre los trastornos mentales, en contraposición a la visión categorial utilizada en los sistemas de clasificación de enfermedades. Las mencionadas

iniciativas RDoC y HiTOP estudian una aproximación dimensional a la estructura de la psicopatología. Por un lado, la iniciativa RDoC busca dominios dimensionales bio-conductuales para guiar la investigación sobre las bases neurobiológicas de la psicopatología. Por otro lado, HiTOP propone una clasificación de la psicopatología dimensional y jerárquica. Ambas tienen aproximaciones complementarias. El marco bio-conductual de RDoC puede ayudar a dilucidar las bases de las dimensiones clínicas incluidas en HiTOP, mientras que HiTOP puede proporcionar mayor precisión psicométrica para la investigación basada en RDoC (Kotov et al., 2021; Michelini et al., 2021).

5.3 FACTORES POLIGÉNICOS DE DIAGNÓSTICO

Pese a la existencia de un factor P de psicopatología general, compartido entre los trastornos mentales, con un componente genético y ambiental, deben existir otros factores etiológicos que sean específicos de cada diagnóstico. Estos factores específicos también pueden ser genéticos y ambientales.

En el Estudio 1 se analizó la asociación de diferentes PRS de trastornos mentales (incluido PRS de dependencia de alcohol) con el fenotipo dependencia de alcohol-control. Curiosamente el PRS de dependencia de alcohol fue peor predictor del fenotipo dependencia de alcohol que otros PRS de trastornos mentales. Aunque probablemente esto tenga que ver con la potencia del GWAS usado como muestra descubrimiento. Tiene sentido pensar que un PRS específico de un diagnóstico tenga más especificidad para él mismo que para otros diagnósticos, aunque correlacionen genéticamente entre ellos. Por ejemplo, el PRS de esquizofrenia, aunque predice de forma estadísticamente significativa tanto trastorno bipolar como esquizofrenia, funciona mejor para esquizofrenia (Bipolar Disorder and

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2018).

Los Estudios 2 y 3 se centraron en un PRS específico de diagnóstico, esquizofrenia. El PRS de esquizofrenia se asoció con diferentes definiciones de gravedad en esquizofrenia, aquella basada en número y duración de ingresos y aquella basada en la resistencia al tratamiento antipsicótico. Esto, además de un interés clínico, tiene una implicación interesante y es que se trata de una muestra de que, si el riesgo genético a esquizofrenia se relaciona con el pronóstico y este con la respuesta al tratamiento, es probable que los fármacos antipsicóticos actúen, al menos de forma parcial, en los mecanismos causales del trastorno. Esto, unido a nuestro otro resultado de un mejor funcionamiento del PRS exprAP frente al PRS de esquizofrenia como predictor de reingresos, refuerza la idea de que las asociaciones encontradas en un GWAS pueden apuntar hacia genes que sean dianas farmacológicas, actuales o por descubrir. De hecho, hay estudios que demuestran que aquellos fármacos en desarrollo cuyo mecanismo de acción es apoyado por GWAS tienen más del doble de probabilidades de tener éxito y llegar a la práctica clínica (King et al., 2019; Nelson et al., 2015).

La asociación del PRS de esquizofrenia con cronicidad encontrada en el Estudio 2 se ve complementada con la asociación de PRS de esquizofrenia con resistencia al tratamiento antipsicótico encontrada en el meta-análisis del Estudio 3. Ambos son dos fenotipos que miden la gravedad de la esquizofrenia y se complementan pues tienen diferentes ventajas y desventajas. La cronicidad, medida como número y duración de ingresos tiene la principal desventaja de depender en gran medida de la adherencia al tratamiento, pues es probable que muchos de los pacientes que reingresan en una unidad de hospitalización de psiquiatría no se hubiesen descompensado con una adecuada cumplimentación del tratamiento. La definición de resistencia

al tratamiento, sin embargo, no adolece tanto de este problema, ya que, generalmente antes de clasificar a un paciente como resistente al tratamiento, y ofrecerle tratamiento con clozapina, se aconseja asegurar el cumplimiento terapéutico, bien sea por tratarse de un paciente ingresado en el que el tratamiento se administra de forma controlada o bien sea porque el tratamiento se administra en formulaciones inyectables de larga duración. Por otro lado, la definición usada en ocasiones de resistencia a tratamiento como uso de clozapina en algún momento de la evolución es limitada, ya que la clozapina es un fármaco que se prescribe menos de lo indicado (Farooq et al., 2019; D. M. Taylor et al., 2003), por lo que muchos pacientes resistentes al tratamiento se clasificarían, de esta forma, incorrectamente. En ocasiones la no prescripción de clozapina tiene que ver con la elección personal del psiquiatra, pero también puede tener que ver con la preferencia del paciente o con dificultades a la hora de mantener las analíticas de hemograma con la regularidad indicada. Esto último es necesario para poder detectar a tiempo la agranulocitosis, un efecto secundario de la clozapina poco frecuente pero grave (Mijovic & MacCabe, 2020). La definición de cronicidad como número y duración de los ingresos no dependerá tanto de la elección personal del médico que prescribe el fármaco. Se han estudiado otros fenotipos relacionados con los anteriores, como la modificación de síntomas psicopatológicos (medidos con escalas) con el tratamiento antipsicótico o la presencia de síntomas psicopatológicos significativos pese al tratamiento antipsicótico, también en relación con su asociación con el PRS de esquizofrenia. Aunque ambos se relacionan con PRS de esquizofrenia en la dirección esperada, solo en el primer caso se encontró una asociación estadísticamente significativa (A. K. Martin & Mowry, 2016; Zhang et al., 2019).

Otro fenotipo relacionado e interesante de poder predecir es la no respuesta a clozapina, pues estos pacientes estarían entre los más

graves, al no responder al fármaco indicado para el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Probablemente estaría justificado dedicar más recursos a estos pacientes desde el inicio de la enfermedad en caso de poder predecirse. A día de hoy, no hay suficiente evidencia de la relación entre el PRS de esquizofrenia y la respuesta a clozapina, con resultados contradictorios en dos estudios diferentes (J. Frank et al., 2015a, 2015b; Okhujisen-Pfeifer et al., 2022). Un estudio reciente, sin embargo, encontró una asociación estadísticamente significativa entre el PRS de esquizofrenia y la dosis de clozapina prescrita (Kappel et al., 2022). El estudio del fenotipo respuesta a clozapina, a nivel genético, además de la mencionada aplicación clínica, podría ayudar a entender mejor la razón por la que la clozapina funciona en pacientes resistentes a otros fármacos antipsicóticos, lo cual, a día de hoy, todavía no está del todo dilucidado (Nucifora et al., 2017).

Los estudios de PRS para la estratificación de la gravedad de los pacientes dentro de un diagnóstico también se han realizado en otros trastornos mentales. Así, por ejemplo, se han asociado los PRS de esquizofrenia y de trastorno bipolar a la gravedad del trastorno bipolar, medido como número de ingresos en una unidad de hospitalización psiquiátrica. Dicha asociación no fue significativa para el PRS de depresión (Kalman et al., 2022). En cuanto a la respuesta al litio en pacientes con trastorno bipolar, se asociaron de forma estadísticamente significativa y de forma inversa a la misma tanto el PRS de esquizofrenia como el PRS de depresión (Amare et al., 2021; International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen) et al., 2018). Sin embargo, el PRS de trastorno bipolar no se asoció con la respuesta al litio, probablemente por la menor potencia del GWAS de trastorno bipolar en comparación con los de esquizofrenia y depresión. La combinación de los PRS de esquizofrenia y depresión mejoró la predicción de respuesta a litio con respecto a cualquiera de ambos por separado, en línea con la estrategia usada en nuestro Estudio 1

(Schubert et al., 2021). Es importante seguir explorando este fenotipo, ya que actualmente el litio sigue siendo el principal tratamiento del trastorno bipolar tanto para los episodios maníacos como para el tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, solo uno de cada tres pacientes responde de forma óptima al litio y otro tercio tiene una respuesta muy pobre (Garnham et al., 2007). Además, su perfil de efectos secundarios es relevante, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal crónica o disfunción tiroidea o paratiroidea. Unido al riesgo de intoxicación aguda, hace que sea un requerimiento la monitorización de varios parámetros analíticos, incluido los niveles de litio en sangre (Malhi et al., 2012). Por ello el predecir la respuesta a litio de antemano ayudaría a calcular el riesgo-beneficio para cada paciente.

En cuanto a la depresión mayor, un mayor PRS de depresión se asoció de forma estadísticamente significativa con la gravedad medida de diferentes formas. El PRS de depresión es mayor en pacientes con un inicio de enfermedad más temprano, en pacientes con depresión recurrente en comparación con los pacientes que solo tienen un episodio y en pacientes con más número de síntomas criterio de la clasificación DSM medido dicotómicamente (grave ≥ 8 síntomas criterio) (Wray et al., 2018). Solo un tercio de los pacientes con depresión mayor llega a la remisión completa de la sintomatología tras un tratamiento antidepresivo y otro tercio se muestra resistente al tratamiento, es decir, no responde a dos antidepresivos (Al-Harbi, 2012). Diferentes trabajos que estudiaron la asociación entre el PRS de depresión y la respuesta a tratamiento antidepresivo no encontraron una asociación estadísticamente significativa, aunque la dirección del efecto fue la esperada, es decir aquellos individuos con mayor PRS de depresión tienen peor respuesta al tratamiento (Meerman et al., 2022). Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre el PRS de depresión y la respuesta a la psicoterapia cognitivo-conductual en una muestra de adultos con diagnóstico de depresión mayor

(Andersson et al., 2019). Sin embargo, un estudio reciente encontró una asociación estadísticamente significativa entre la respuesta a terapia electroconvulsiva en pacientes con diagnóstico de depresión mayor y los PRS de depresión y de trastorno bipolar. En concreto, un PRS alto de depresión fue un predictor de mala respuesta a la terapia electroconvulsiva y, por el contrario, un PRS alto de trastorno bipolar fue un predictor de buena respuesta a la misma (Sigström et al., 2022).

Un PRS se puede estimar incorporando a su cálculo SNP a lo largo de todo el genoma o solamente aquellos que se sitúen en un grupo de genes que compartan alguna característica concreta, como puede ser una función biológica. Esta estrategia se puede utilizar, por ejemplo, para encontrar una asociación con un fenotipo más específico, como un síntoma de un trastorno o una forma de presentación clínica. En este sentido un PRS calculado en población sana con variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia limitadas a genes implicados en la señalización glutamatérgica se asoció con la función cognitiva atención durante la prueba Variable Attention Control (VAC). Esta relación sin embargo no se dio con el PRS de esquizofrenia calculado con SNP a lo largo de todo el genoma (Rampino et al., 2017). Otro estudio en población sana encontró una relación entre el deterioro en la memoria de trabajo y un PRS calculado con variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia relacionadas con genes que funcionan en las vías dopaminérgicas (C. Wang et al., 2018). Esto es interesante ya que el déficit en la atención y en la memoria de trabajo son síntomas cognitivos de la esquizofrenia, los cuales marcan en gran parte el pronóstico. Conocer con mayor precisión las vías fisiopatológicas implicadas puede ayudar a la investigación de dianas farmacológicas más precisas. De forma similar, en el Estudio 2 se busca un subgrupo de SNP de riesgo a esquizofrenia, que cumplen la característica de modular la expresión genética en cerebro de genes que a su vez ven su expresión

modificada por fármacos antipsicóticos. A este subgrupo de SNP lo llamamos *exprAP*. Tiene sentido hipotetizar que dicho subgrupo de SNP pueda estar más relacionado con el pronóstico en pacientes con esquizofrenia, ya que este va a depender en parte de cómo actúan los fármacos antipsicóticos para modificar la evolución de la enfermedad. En el Estudio 2 el PRS calculado con el grupo de SNP *exprAP*, se asoció más con cronicidad que el PRS de esquizofrenia, pese a estar calculado con un subgrupo pequeño de variantes genéticas ponderadas con el mismo GWAS de esquizofrenia. Además, cuando *exprAP* se dividió en dos grupos de eQTL, aquellos en los que el fármaco antipsicótico revierte el efecto de modulación de expresión de la variante genética de riesgo a esquizofrenia (llamados *restored*) y aquellos en los que el efecto del antipsicótico se suma al efecto de la variante genética de riesgo (llamados *unrestored*), solo este segundo grupo se asoció con cronicidad. Aunque este resultado no se mantuvo estadísticamente significativo en el análisis de permutaciones. En cualquier caso, este resultado apunta hacia la hipótesis de que los fármacos antipsicóticos actúan, parcialmente, modificando la expresión de genes, como apuntan algunos estudios en primates no humanos expuestos a antipsicóticos (Gandal et al., 2018; M. v. Martin et al., 2015). Aunque el PRS calculado con *exprAP* también se asoció significativamente con el estatus esquizofrenia-control, parece más específico que el PRS de esquizofrenia para los fenotipos relacionados con cronicidad, probabilidad de re-ingreso e historial de ingresos en una unidad de hospitalización de psiquiatría. Esta diferencia entre ambos PRS se refleja en el hecho de que las 10 funciones biológicas en las que está (de forma estadísticamente significativa) enriquecido el conjunto de genes para los que actúan como eQTL los SNP de *exprAP* no se asociaron con esquizofrenia en el GWAS más grande hasta hoy de forma estadísticamente significativa (Trubetskoy et al., 2022). Esto probablemente tenga que ver con la gran poligenicidad y heterogeneidad de presentación de la esquizofrenia. Este resultado va

en línea con la propuesta dimensional y jerárquica HiTOP de clasificación de las enfermedades mentales. Por una parte, HiTOP propone la existencia de factores comunes entre los trastornos mentales, serían las dimensiones superiores en la jerarquía, como el factor P (desarrollado en el anterior punto de la discusión), y, por otra parte, en la zona más baja de la jerarquía estarían dimensiones específicas de presentación de los trastornos y síntomas aislados. Un ejemplo de esto sería exprAP explorado en nuestro Estudio 2 (Kotov et al., 2021). Curiosamente, la función biológica en la que están más enriquecidos los genes sobre los que los SNP de exprAP modulan la expresión en cerebro es la producción de citoquinas, las cuales son claves en el sistema inmune. Se han descrito niveles de citoquinas alterados en la esquizofrenia, algunas de forma continua (marcadores de rasgo: IL-12, IFN- γ , TNF- α y sIL-2R), mientras que otras se modifican con las descompensaciones psicóticas y se normalizan tras la administración del tratamiento (marcadores de estado: IL-1 β , IL-6 y TGF- β). Además, algunas alteraciones en las citoquinas se han relacionado con mayor afectación de síntomas cognitivos y negativos en esquizofrenia, así como con pérdida de volumen cerebral (Fillman et al., 2014; Garcia-Rizo et al., 2012; Leza et al., 2015; Miller et al., 2011; Mondelli et al., 2011; Tourjman et al., 2013). También se han ensayado fármacos anti-inflamatorios para el tratamiento de la esquizofrenia (Çakici et al., 2019), con resultados dispares. Sin embargo, un hallazgo a nivel genético como el del Estudio 2, podría apuntar hacia un futuro en el que se pueda estratificar a los pacientes a través de un PRS específico que permita elegir quien responderá mejor, por ejemplo, a un determinado tratamiento coadyuvante anti-inflamatorio.

En línea a lo mencionado en el apartado anterior sobre la respuesta al litio y los estudios de PRS, debido a que el litio, al igual que los antipsicóticos, modifica la expresión de algunos genes (Fries

et al., 2017; Kittel-Schneider et al., 2019), sería interesante calcular un PRS similar a exprAP, pero en este caso buscando SNP que modifiquen la expresión de genes que a su vez ven su expresión modificada por el litio.

5.4 FACTORES POLIGÉNICOS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Al igual que deben existir componentes etiológicos, tanto genéticos como ambientales, específicos de diagnóstico, pueden existir componentes específicos de un síntoma o de una presentación determinada dentro de un mismo diagnóstico. Se han realizado estudios de PRS usando como muestra descubrimiento un GWAS específico de una presentación clínica concreta, dentro de un diagnóstico. Idealmente un PRS específico de una presentación clínica ayudaría a estudiar dicha presentación en los pacientes. En este sentido, un estudio reciente encontró una asociación entre el PRS de rendimiento cognitivo y mayor reserva cognitiva en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico (Segura et al., 2022). Otro ejemplo sería el reciente GWAS de interacción sobre la resistencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia y el PRS derivado del mismo, que ha mostrado relacionarse con la resistencia al tratamiento antipsicótico en dos muestras independientes de pacientes con esquizofrenia (Pardiñas et al., 2022). En esta línea, en el Estudio 1 se analiza la asociación del PRS específico de presentación clínica, cantidad de consumo de alcohol, con el estatus dependencia de alcohol-control. Un hallazgo interesante de este Estudio 1, por su posible aplicación clínica, fue que este componente poligénico se asoció a dependencia de alcohol de una forma prácticamente independiente al factor P poligénico. Probablemente el PRS de cantidad de consumo de alcohol sea específico de fenotipos relacionados con el consumo de alcohol, como la dependencia del alcohol, en contraposición a otros trastornos mentales, ya que en

estudios de GWAS previos la cantidad de consumo de alcohol no se correlacionó genéticamente con otros trastornos mentales (Liu et al., 2019). De hecho, se ha observado una paradoja en las correlaciones genéticas entre dependencia de alcohol y cantidad de consumo del mismo. Por una parte, porque correlacionan de forma diferente con otros fenotipos como trastornos mentales, variables metabólicas o medidas de estatus socio-económico, pero también porque la correlación entre ambos solo es modesta (0,38-0,52) (Kranzler et al., 2019; Walters et al., 2018; Zhou et al., 2020). De hecho, las preguntas del test AUDIT relacionadas con problemática del consumo de alcohol (AUDIT-P) correlacionan genéticamente con otros fenotipos similar a como lo hace la dependencia de alcohol, mientras que las preguntas relacionadas con cantidad de consumo (AUDIT-C), no, y entre ellas solo correlacionan de forma parcial (Sanchez-Roige et al., 2019). Es decir, los estudios mencionados apuntan a que la cantidad de consumo de alcohol por sí sola no es suficiente para desarrollar una dependencia de alcohol y que esta debe tener un componente específico a mayores (Sanchez-Roige et al., 2020). Sin embargo, como se comentaba en la introducción de esta tesis es posible que parte de la diferencia observada entre las correlaciones genéticas de los estudios de dependencia de alcohol y cantidad de consumo de alcohol sea debida a sesgos. En parte porque los estudios de dependencia de alcohol se basan principalmente en muestras clínicas, mientras que los de cantidad de consumo en muestras de participantes voluntarios, con mayor probabilidad de pertenecer a un estatus socio-económico alto (Mallard & Sanchez-Roige, 2021; Sanchez-Roige et al., 2020). Además, otro problema de los estudios genéticos sobre el test AUDIT es que le confiere el mismo valor a cada ítem, cuando existe la posibilidad de que unos ítems tengan más relevancia que otros, en lo que al riesgo de desarrollar dependencia del alcohol se refiere. Para atajar ese inconveniente, un GWAS reciente sobre el test AUDIT a nivel de ítems individuales utilizó la herramienta genomic

SEM. Se modelaron de esta forma dos componentes genéticos, consumo de alcohol y problemática ocasionada por el consumo del mismo. Esta estrategia permitió que cada ítem tuviera un peso calculado de una forma empírica, mayor para los ítems relacionados con la cantidad de consumo de alcohol (incluido consumo en atracones) y menor a los relacionados con la frecuencia de este. Así se resolvió parcialmente la paradoja mencionada antes y se vio una correlación genética más fuerte entre consumo de alcohol y problemática ocasionada por el consumo, así como con dependencia de alcohol (0,7). Además, usando esta estrategia el consumo de alcohol ya no correlacionaba de forma negativa con otros trastornos mentales (Mallard et al., 2022; Mallard & Sanchez-Roige, 2021). En esa misma línea, nuestro hallazgo del Estudio 1 de (casi) independencia entre el PRS de cantidad de consumo de alcohol y PRS de psicopatología general apunta a que una persona con muy alto riesgo genético a cantidad de consumo de alcohol podría desarrollar dependencia del alcohol, sin la necesidad de un componente genético alto a psicopatología.

Este componente específico de fenotipos relacionados con el consumo de alcohol, no presente en otros trastornos mentales, podría estar relacionado, al menos en parte, con el metabolismo del mismo. De hecho, el *locus* del genoma más asociado a cantidad de consumo de alcohol por semana está en el gen *ADH1B*, que codifica para un miembro de la familia de enzimas alcohol deshidrogenasa (Liu et al., 2019). En esta línea otros genes relacionados con vías metabólicas también se asociaron con fenotipos relacionados con el consumo de alcohol. Por ejemplo, *GCKR* (relacionado con el metabolismo de hidratos de carbono y síndrome metabólico), *FTO* (relacionado con la obesidad) o *KLB* (relacionado con la obesidad y acumulación de lípidos en el hígado) (Ji et al., 2019; Sanchez-Roige et al., 2020; Zahedi et al., 2021; Zhao et al., 2014; Zhou et al., 2020). Por otra

parte, es probable que el factor P poligénico esté enriquecido en funcionamiento sináptico y en procesos del neurodesarrollo, como apuntan los *loci* más pleiotrópicos entre los trastornos mentales estudiados en el mayor GWAS hasta la fecha del grupo Cross-Disorder del PGC (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2019). En cualquier caso, el estudio de aquellas variantes genéticas de riesgo a dependencia de alcohol, bien estén en el componente de la cantidad de consumo o de la psicopatología, tendrá una implicación clínica para la estratificación de aquellos pacientes con alto consumo de alcohol en función del riesgo de acabar desarrollando una dependencia al mismo. Esto ayudaría a distribuir los recursos y justificaría la intensificación de medidas protectoras oportunas en los pacientes de mayor riesgo.

En el Estudio 1 el PRS específico de presentación clínica, cantidad de consumo de alcohol, solo se estudió en relación con su asociación con el fenotipo diagnóstico (en la muestra diana) de dependencia de alcohol. Sería interesante estudiar su asociación con fenotipos específicos de presentación clínica, como podrían ser los diferentes patrones de consumo de alcohol en pacientes con diagnóstico de trastorno por consumo del mismo.

5.5 PUNTOS DE MEJORA EN LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS PRS

A día de hoy ya se ha puesto en marcha algún ensayo clínico sobre el uso de PRS en la práctica clínica, por ejemplo, en el campo de la dermatología (Smit et al., 2021). Sin embargo, pese a que los resultados mostrados en los Estudios 2 y 3, de asociación del PRS de esquizofrenia con la gravedad de la misma, sean estadísticamente significativos, el tamaño del efecto es pequeño. Es, por lo tanto, poco probable que en su estado actual puedan tener una aplicación clínica.

No obstante, probablemente los extremos de la distribución de los PRS puedan beneficiarse antes de su utilidad. De hecho, para algunas enfermedades comunes los PRS, en su estado actual, ya pueden identificar una fracción mayor de la población con riesgo genético que la encontrada por variantes genéticas raras de alta penetrancia, con un riesgo de enfermedad comparable o mayor. Así, por ejemplo, se encontró que un 8 % de la población tiene un PRS de enfermedad coronaria que aumenta el riesgo a padecer la misma tres veces (Khera et al., 2018). Por la contra, solo un 0,4 % de la población presenta una variante genética rara de hipercolesterolemia familiar, que confiere un riesgo similar de enfermedad coronaria (Abul-Husn et al., 2016). Los GWAS pueden seguir mejorando la capacidad predictiva de los PRS al aumentar el tamaño muestral o también analizando muestras enriquecidas en otras ancestralidades diferentes de la europea (Derks et al., 2022). Es necesario que se realicen GWAS de fenotipos más específicos, como es el ejemplo de la resistencia al tratamiento. Este tipo de fenotipos son más costosos de conseguir para un estudio y también más difíciles de definir que el diagnóstico, ya que en ocasiones coexisten más de una definición para el mismo fenotipo. En el caso concreto de la resistencia al tratamiento en psiquiatría, por ejemplo, está muy extendido el uso de la polifarmacia, lo cual dificulta la definición (Möller et al., 2014). Una aproximación prometedora a un GWAS sobre resistencia al tratamiento se realizó recientemente al calcularse la interacción de un GWAS de casos de esquizofrenia resistentes al tratamiento frente a controles con otro GWAS de casos de esquizofrenia no resistentes al tratamiento frente a controles. Sin embargo, una limitación de este GWAS de interacción es que solo se disponía de información en cuanto a la resistencia al tratamiento para un porcentaje de los pacientes clasificados como no resistentes al tratamiento (13 de 34 estudios incluidos en el meta-análisis), perdiéndose potencia de esa forma. Un PRS de resistencia al tratamiento calculado con los datos de este GWAS de interacción

mostró una asociación estadísticamente significativa con resistencia al tratamiento en un meta-análisis de dos muestras independientes (Pardiñas et al., 2022). En el caso del trastorno bipolar también se ha ido avanzando en la realización de GWAS de respuesta a litio. Pese al pequeño tamaño de la muestra ($N = 2563$) en comparación con los estudios de esquizofrenia, se han alcanzado resultados iniciales prometedores, como una asociación significativa a nivel genómico en un *locus* del cromosoma 21 (Hou et al., 2016).

Otras estrategias que pueden aumentar la capacidad predictiva de los PRS son las usadas en los Estudios 1 y 2 de esta tesis. Por un lado, el cálculo de PRS combinando diferentes GWAS, como es el ejemplo del PRS de factor P (Estudio 1). Por otro lado, el cálculo de PRS usando subgrupos de SNP en genes con alguna función concreta, como es el ejemplo del PRS de exprAP (Estudio 2).

Un punto importante de mejora de los PRS previo a su implementación clínica será la estandarización del método a utilizar. Un problema que surge a la hora de estandarizar el método de PRS a implementar es la falta de información relevante en algunos trabajos publicados. Para solventar eso se ha creado una guía como propuesta de información estándar mínima que debería aparecer en un trabajo sobre PRS, llamada Polygenic Risk Score Reporting Standards (PRS-RS) (Wand et al., 2021). Además, la creación del Polygenic Score Catalog puede ayudar en este fin. Se trata de un repositorio público de PRS publicados que incluye las variantes genéticas utilizadas, sus alelos y las ponderaciones de estos, entre otros datos relevantes (Lambert et al., 2021). Actualmente existen diferentes métodos de cálculo de PRS y aún no está claro cuál es el mejor. Los diferentes métodos difieren en qué variantes genéticas se incluyen en el cálculo y el peso asignado a cada una de ellas. Los métodos se clasifican en aquellos que buscan el umbral óptimo de significación, conocido como $C + T$, del inglés *clumping + thresholding*; y aquellos que aplican un parámetro de

contracción para reducir el sobreajuste y permitir diferentes grados de poligenicidad entre los resultados. A su vez, estos métodos de contracción se pueden separar en métodos frecuentistas basados en penalizaciones y métodos bayesianos, los cuales reducen las estimaciones para ajustarse a una distribución previa de los tamaños del efecto (Ni et al., 2021; Pain et al., 2021). Los métodos diferentes del C + T son más novedosos y al utilizar un parámetro de contracción pierden menos información genética que el método C + T. Este pierde información en el proceso de *clumping* ya que escoge solo un SNP entre aquellos en desequilibrio de ligamiento (el más significativo), por lo que puede perder información de variantes en desequilibrio de ligamiento parcial, con efectos independientes. En diferentes estudios se han mostrado superiores a la hora de predecir un fenotipo los métodos diferentes de C + T, pero, a día de hoy, no queda claro cuál es mejor cuando se comparan entre ellos (Pain et al., 2021; Song et al., 2020). El mejor método puede ser uno u otro dependiendo del tamaño del GWAS que se utilice como muestra descubrimiento y de la arquitectura genética del fenotipo a estudio. Se han testado los principales métodos específicamente en trastornos mentales. Las correlaciones entre los diferentes métodos de cálculo de PRS son altas ($> 0,82$), aunque menores en el caso del método C + T (la más pequeña 0,68) (Ni et al., 2021). En el Estudio 1 se utilizó el método bayesiano EB-PRS. Sin embargo, para el Estudio 2 el método que se consideró óptimo fue el de C + T. El motivo fue que el PRS principal del Estudio 2, llamado exprAP PRS, se basa en un pequeño subconjunto de SNP de riesgo a esquizofrenia (que cumplían la característica de actuar como eQTL en cerebro sobre genes que a su vez ven su expresión modificada por antipsicóticos) y para un conjunto tan pequeño de SNP los parámetros de contracción basados en métodos bayesianos no son tan precisos, ya que estos se basan en los datos del GWAS (funcionan bien con millones de variantes genéticas). En el caso del Estudio 3, éste se trata de un meta-análisis de estudios publicados anteriormente y todos ellos usaban

el método C + T, siendo el umbral de significación común (y por tanto el usado para el meta-análisis) $P < 0,05$. Aunque hubiese sido ideal que todos los trabajos de dicho meta-análisis hubiesen usado un método más novedoso (diferente de C + T) en común, para poder así comparar el resultado con el publicado en nuestro Estudio 3. Los métodos bayesianos tienen la ventaja de que no necesitan de una muestra previa para afinar qué parámetros escoger (en inglés *tuning sample*), ya que las variantes genéticas seleccionadas para el cálculo del PRS, así como su tamaño de efecto (o peso) salen de las propias características del GWAS usado como muestra descubrimiento. Esa es precisamente una de las limitaciones de los Estudios 2 y 3. Aunque en ambos el umbral de $P < 0,05$ escogido para seleccionar los SNP del PRS fue respaldado por estudios previos, ya que este umbral es el óptimo a la hora de diferenciar casos y controles según el PRS de esquizofrenia en una muestra de esquizofrenia y también el óptimo a la hora de diferenciar casos de esquizofrenia según su resistencia al tratamiento antipsicótico usando un PRS de resistencia al tratamiento (Pardiñas et al., 2022; Trubetskoy et al., 2022). No obstante, serían necesarios estudios con fenotipos más precisos para definir mejor que parámetros usar.

En cualquier caso, los PRS no estudian toda la variación común ya que los *arrays* de SNP solo analizan un pequeño porcentaje de estas variantes genéticas y posteriormente por el proceso de imputación se infieren otros SNP. Además, los PRS solo estudian variantes genéticas comunes, por lo que, para un estudio más completo, y sobre todo para algunos fenotipos en particular, sería necesario también el estudio de variantes raras de alta penetrancia. La variación genética común, estudiada a través de PRS, modula el riesgo conferido por una variante rara de alto impacto. De tal forma que puede compensar el daño causada por esta, si el PRS es bajo para ese fenotipo, o puede aumentar el daño, produciendo un fenotipo más grave en caso de un PRS elevado para ese fenotipo en cuestión (Bergen et al., 2019; Fahed et al., 2020).

Debido a que las variantes raras, y en particular del tipo SNV, explican una parte de la heredabilidad de los trastornos mentales, es probable que en un futuro se justifique su estudio en conjunto con las variantes comunes. Con el creciente abaratamiento de la secuenciación de genoma completo podría ser posible un futuro en el que gran parte de la población cuente con una secuenciación completa de su genoma, del que se podría calcular tanto el riesgo conferido por la variación común, a través de PRS, como el conferido por las variantes raras (Kullo et al., 2022; Purcell et al., 2014).

Además, los fenotipos en psiquiatría, al igual que en cualquier rama de la medicina, son, por norma general, multifactoriales. Por ello es probable que, por mucho que mejore la capacidad de los PRS (junto con las variantes genéticas raras) como predictores nunca se lleguen a utilizar clínicamente por sí solos, sino en combinación con otros factores que sean relevantes para el fenotipo dado. Estos pueden ser los antecedentes familiares médicos, variables socio-demográficas, otros biomarcadores y factores ambientales o de estilo de vida (Kullo et al., 2022). Por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia podrían ser relevantes para predecir la resistencia al tratamiento antipsicótico un bajo coeficiente intelectual y funcionamiento social premórbido, la presencia de antecedentes familiares de esquizofrenia o la edad joven de debut del trastorno (Farooq et al., 2022; Smart et al., 2021). En este sentido, se han creado cálculos similares al PRS que consisten en una suma de factores de riesgo ambientales ponderados por su OR. Mencionados en la introducción de esta tesis como ERS (del inglés, *environmental risk score*), también denominados *exposome score*, entendiéndose como exposoma al conjunto de factores ambientales a los que un individuo está expuesto (Padmanabhan et al., 2017; Pries et al., 2019; Vassos et al., 2020).

De esta forma, es probable que los riesgos poligénicos sumados a otros factores conformen un cálculo similar al usado a día de hoy

para predecir el riesgo cardiovascular, con implicaciones terapéuticas asociadas. De hecho, ya hay evidencia de que el uso de PRS de riesgo cardiovascular junto con variables clínicas mejora la predicción de presentar un evento coronario que el uso aislado de variables clínicas (Abraham et al., 2021). En el campo de la oncología es probable que la implementación de una herramienta así esté cercana. CanRisk Tool es una herramienta web que funciona con un algoritmo llamado BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm). Este algoritmo utiliza información como antecedentes familiares, variantes genéticas raras, PRS, características de estilo de vida, hormonales y otras características clínicas para predecir los riesgos de cáncer de mama y ovario (Carver et al., 2021). Aquellas enfermedades para las que ya existe un cálculo de riesgo con aplicación clínica actual, como la enfermedad coronaria o el cáncer de mama tendrán mayor facilidad para la implementación de PRS en la práctica clínica incorporándolos a dicho cálculo. Una ventaja que tiene el PRS con respecto a otras variables predictoras de fenotipos no genéticas es que es inmodificable desde el nacimiento. Otras variables clínicas aparecen muchos años después y típicamente durante la vida adulta, como pueden ser, volviendo al ejemplo del riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial o los niveles altos de colesterol en sangre (Kullo et al., 2022). Un estudio reciente realizado con pacientes con trastorno bipolar a tratamiento con litio encontró que el mejor modelo de predicción de respuesta a litio se basó en el uso de PRS (de depresión y esquizofrenia) para estratificar genéticamente a los pacientes en un primer paso para luego usar modelos de aprendizaje automático con predictores clínicos (Cearns et al., 2022). Algunos factores clínicos relevantes para predecir buena respuesta a litio son un patrón de descompensaciones en el que alternen episodios de manía y episodios depresivos, la edad tardía de debut del trastorno y un bajo número de hospitalizaciones previas al inicio del tratamiento con litio (Tighe et al., 2011).

Además del desarrollo de la genética, otras ramas de las neurociencias también podrán contribuir a añadir información que ayude a predecir fenotipos en psiquiatría, como es la respuesta al tratamiento. Algunos ejemplos serían la neuroimagen, las baterías neurocognitivas o medidas de neurotransmisores (Anderson et al., 2015; de Bartolomeis et al., 2013; Demjaha et al., 2014). En cuanto a la neuroimagen cabe mencionar al consorcio ENIGMA (Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta Analysis). Al igual que el PGC el consorcio ENIGMA ha juntado el esfuerzo de muchos investigadores de diferentes países para realizar estudios, en este caso de neuroimagen, con muestras grandes. Algunos de los grupos de trabajo de este consorcio se centran en trastornos mentales y enfermedades neurológicas. Otros estudian la variación en neuroimagen de la población general. Tanto los estudios de volumetría de diferentes regiones cerebrales, como los estudios de resonancia magnética funcional y de difusión encontraron asociaciones con fenotipos psiquiátricos con un nivel de robustez y replicación comparable a los estudios genéticos del PGC y no vistos en la investigación de las causas biológicas en psiquiatría con anterioridad a la creación de estos consorcios (Thompson et al., 2020).

En resumen, pese a la estandarización del método y mejora futura de la capacidad predictiva de los PRS, como herramientas predictivas en la práctica clínica tienen unos límites. En primer lugar, la genética solo explica una parte de la variabilidad fenotípica de cualquier fenotipo clínico. El ambiente, así como las interacciones entre genes y ambiente explicarían el resto. Por lo que la heredabilidad de dicho fenotipo marcará un primer límite. En segundo lugar, los PRS no incorporan en su cálculo variantes raras, sino que solo variantes genéticas comunes, es decir SNP. Además, los *arrays* de SNP no capturan siquiera todas las variantes comunes, así que en este punto surge otro límite que sería la heredabilidad basada en SNP. Por último, surgen errores estadísticos en

la estima del efecto de cada SNP, por lo que se pierde información al transformar la heredabilidad de SNP en un número (de Los Campos et al., 2018). Parte de estos límites se pueden superar ponderando de forma adecuada los PRS junto con otras variantes genéticas no incluidas pero relevantes y junto a los factores ambientales.

5.6 LIMITACIONES PRÁCTICAS Y ÉTICAS DEL USO DE PRS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Previo a la implementación de los PRS en la práctica clínica de una forma generalizada, hay varias cuestiones prácticas y éticas que es necesario contemplar. En definitiva, estudiar los beneficios que pueda aportar a las personas el uso de PRS en clínica, los riesgos y balancear ambos (Derks et al., 2022; Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021).

Desde el punto de vista económico la genotipación de un individuo es barata, teniendo en cuenta que se trata de una información que no cambia a lo largo de la vida de dicho individuo, y, por lo tanto, no es necesario repetirla. Además, con un único *array* de SNP se pueden calcular tantos PRS como datos de GWAS haya disponibles. Así, por ejemplo, a un mismo paciente con esquizofrenia se le podría calcular el riesgo genético a presentarse como una forma resistente a antipsicóticos, el riesgo genético a que aparezca un determinado efecto secundario de la medicación, o el riesgo a padecer enfermedad coronaria, o algún determinado cáncer, entre otras múltiples opciones que se podrían estudiar. Ya hay algún estudio de coste-eficiencia con resultados favorables en el uso de PRS en la práctica clínica en el campo de la oncología (Dixon et al., 2022). Sin embargo, para los cálculos de coste habría que tener en cuenta otros gastos, por ejemplo, el tiempo de consulta que se consume en realizar un adecuado consejo genético, o todo el gasto en formación que

requeriría para aquellos profesionales sanitarios que tuvieran que interpretar y comunicar el resultado de un PRS (Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021).

La capacidad de precisión del PRS como predictor clínico no es igual en individuos de uno u otro origen étnico. La diversidad genómica es parte de la variación entre poblaciones. Se da como variación en los alelos presentes, en las frecuencias alélicas y en los patrones de desequilibrio de ligamiento. Debido a que la mayor parte de participantes en los estudios GWAS son de origen europeo (alrededor del 80 %), la capacidad predictiva de los PRS es mayor en poblaciones de este origen. Aproximadamente, la capacidad predictiva de los PRS en población europea es del doble con respecto a población asiática y cuatro veces mayor con respecto a población africana, aunque estas diferencias varían para cada rasgo estudiado (A. R. Martin et al., 2019; Morales et al., 2018; Popejoy & Fullerton, 2016). Esto es algo a tener en cuenta si se aplica a nivel clínico en un paciente de un origen diferente. Tiene, además, una implicación clara en el principio ético de justicia, ya que, aun suponiendo que todo el mundo tuviera el mismo acceso a la utilización de PRS, unos pacientes se beneficiarían más que otros, siendo la causa de esto el diseño de los estudios GWAS, con una clara diferencia en cuanto al número de individuos pertenecientes a cada ancestralidad (A. R. Martin et al., 2019). Sin embargo, esto no es específico de la genética. Así, otros estudios clínicos de pruebas diagnósticas o elementos terapéuticos se realizan en muestras de pacientes que no representan a toda la población mundial (Cerdeña et al., 2020). Además de las razones éticas, también se unen razones científicas que avalan la participación de diferentes ancestralidades en los estudios genómicos. Una de ellas es que los diferentes patrones de desequilibrio de ligamiento facilitan la búsqueda de las variantes causales dentro de un *locus*, tras un estudio de GWAS. Proceso conocido en inglés como

fine mapping. De esta forma, al estudiar diferentes poblaciones es más fácil encontrar la variante causal, al encontrarse en bloques de desequilibrio de ligamiento más pequeños se estrecha la zona en la que esta puede estar (Derks et al., 2022; Hindorff et al., 2018). Ya se han desarrollado varios métodos para realizar GWAS con individuos de diferentes ancestralidades (R. E. Peterson et al., 2019) y también para calcular la precisión relativa de un PRS en todas las poblaciones. De esta forma se vio que el mayor porcentaje de precisión que pierde un PRS basado en un GWAS de población europea, cuando se aplica a una población africana, se basa en los diferentes patrones de desequilibrio de ligamiento y en la frecuencia de alelo menor (Y. Wang et al., 2020). Con el fin de desarrollar y evaluar los métodos que mejoren el uso de PRS para predecir fenotipos en poblaciones de diversa ancestralidad el National Human Genome Research Institute (NHGRI) y el National Cancer Institute (NCI) han creado recientemente el consorcio llamado Polygenic Risk Methods in Diverse Populations (PRIMED).

Otro factor ético a tener en cuenta con la implementación del uso de PRS en la clínica es la sobreinterpretación del peso del riesgo poligénico, relegando a un segundo plano otros factores ambientales, como los sociales y perdiéndose así los avances alcanzados hasta ahora en el principio ético de justicia (Matthew, 2019). Además, hay que tener cuidado con interpretaciones discriminatorias, eugenésicas o racistas de algunos resultados arrojados por los estudios de PRS, si por ejemplo un grupo social se asocia más con un determinado riesgo genético. Estas interpretaciones, además, pueden ser incorrectas, ya que hay que tener en cuenta la correlación gen-ambiente. Es decir, algunas asociaciones a nivel genético en un determinado grupo social pueden tener que ver con procesos sociales, económicos y/o políticos que correlacionan con los genotipos de los individuos (Abdellaoui et al., 2022; Abdellaoui & Verweij, 2021). También hay que estar

atentos en el futuro a algunos usos irresponsables de los PRS, como pueda ser la selección de embriones en función del “riesgo” poligénico a presentar determinados fenotipos. Esto podría tener graves consecuencias, como alterar la demografía poblacional, exacerbar la inequidad en la sociedad o hacer menguar ciertos rasgos positivos, que por pleiotropía se asocian a otros considerados patológicos (Turley et al., 2021). Como ejemplo de esto último cabe señalar que algunos trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar o la esquizofrenia correlacionan genéticamente con la creatividad (Greenwood, 2020; Power et al., 2015).

Es necesaria una correcta educación en genética en general y en interpretación de PRS en particular, tanto para la población general como para los profesionales sanitarios, ya que los modelos de predicción basados en PRS y variables clínicas pueden ser complejos, especialmente para fenotipos comportamentales. En primer lugar, porque los efectos de ambos tipos de variables (genéticas y ambientales) no tienen por qué ser aditivos, sino que en ocasiones pueden tener efectos de interacción más complejos. Un ejemplo sería el estudio que encuentra un efecto de interacción entre el PRS de esquizofrenia con la urbanicidad en su relación con la respuesta al tratamiento antipsicótico. En dicho trabajo tanto la vida en ciudad como el PRS de esquizofrenia se asocian de forma estadísticamente significativa con la resistencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia. Además, ambos factores juntos tienen un efecto mayor que el esperado como simple adición. No obstante, los autores discuten en el artículo original sobre la posibilidad de un sesgo por diferencias en las prácticas de prescripción entre ambientes urbanos y rurales (Gasse et al., 2019). Que exista un efecto de interacción significa que el efecto genético varía dependiendo de las condiciones ambientales, por lo que podría darse el caso en que la concurrencia de ambos factores (genético y ambiental) tenga un efecto

mayor a la suma de ambos. Dicho de otra forma, la carga genética hace a la persona más vulnerable si se da un ambiente dado (Uher, 2014). En segundo lugar, la existencia de correlación gen-ambiente también puede dificultar la interpretación de un PRS. Esta ocurre cuando la exposición a un factor ambiental y el fenotipo estudiado comparten variantes genéticas de riesgo, es decir el genotipo predispone a la persona a vivir en un determinado ambiente (Abdellaoui & Verweij, 2021; Plomin et al., 1977). En tercer lugar, el apareamiento no aleatorio también puede dificultar la interpretación de los estudios genéticos. El apareamiento no aleatorio se refiere al fenómeno por el cual la búsqueda de pareja está condicionada por las propias características del individuo. Este fenómeno es evidente en los trastornos psiquiátricos tanto dentro de un mismo diagnóstico, es decir individuos con un mismo diagnóstico tienen más probabilidad de ser pareja que lo esperable por azar, como entre diagnósticos (individuos con diferente diagnóstico psiquiátrico), aunque mayor en el primer caso (Nordsletten et al., 2016). Por último, parte de la asociación encontrada en los GWAS puede deberse a sesgos de participación. Esto puede ser un problema principalmente en estudios basados en grandes muestras poblacionales como es el caso del UK Biobank, donde los participantes tienen más probabilidades de vivir en zonas no deprimidas socio-económicamente y mejores tasas de salud que la población general (Fry et al., 2017). Sin embargo, es importante recalcar que, pese al problema referido de dificultad de interpretación de los PRS por estos fenómenos, así como por la estratificación poblacional, esto no tendría por qué afectar a la capacidad predictiva de los mismos. Así pues, si un PRS predice un fenotipo su utilidad clínica como variable predictiva se mantiene, pese al desconocimiento de la fuente causal última. De hecho, si las variables de confusión mencionadas aumentan la capacidad predictiva de un PRS mejorarían su utilidad clínica, en este sentido “cuanto más mejor”. Las predicciones basadas en PRS son correlaciones y las correlaciones no

implican causalidad. Sin embargo, en un estudio que busque una explicación causal, como puede ser un estudio de aleatorización mendeliana, sí habría que controlar los factores de confusión. Esta es la diferencia clave entre predicción y explicación (Plomin & von Stumm, 2022). No obstante, la falta de una explicación del mecanismo funcional de los PRS puede generar inseguridad tanto en la persona que ofrece el consejo genético como en la persona que lo recibe.

Hilando con lo anterior, algo crucial para la implementación de los PRS será la correcta comunicación de un resultado por parte de un profesional sanitario. Con una comunicación inadecuada del riesgo genético se podrían tomar medidas innecesarias, por ejemplo, la toma de un medicamento. Esto es más importante cuanto más graves sean las consecuencias de la medida ofrecida. Además, hay que tener en cuenta el daño emocional generado, al transmitirle a una persona que posee un riesgo dado a presentar una enfermedad. Este daño será mayor cuanto más grave sea la enfermedad y menos opciones terapéuticas tenga. Por ello es importante saber comunicar que un PRS es una medida con un determinado nivel de incertidumbre, al igual que sucede con la mayor parte de pruebas diagnósticas, y que no es determinista, sino que el riesgo a presentar un fenotipo dado se va a ver modificado por otros muchos factores. Muchos países occidentales cuentan con la figura del profesional del consejo genético. En España es una profesión que todavía no está reconocida oficialmente. Se define consejo genético como el proceso de ayudar a la gente a entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la información genética que contribuye a una enfermedad. Los profesionales del consejo genético dan información al paciente antes de realizar el test genético y también tras recibir el resultado del mismo (Abacan et al., 2019). Si se pretende que el uso de PRS sea a escala poblacional el consejo genético oportuno pre- y post- análisis genético, probablemente, no sería factible para los

profesionales del consejo genético (en los países donde exista dicha figura), que se verían desbordados. Habría que buscar alternativas, en las que probablemente sería necesario preparar e implicar a más profesionales sanitarios, que, con el apoyo de un asesor genético para los casos más difíciles, pudieran transmitir la información. Es importante recalcar que no es necesario la realización de un análisis genético para poder ofrecer consejo genético. Una persona se puede beneficiar del consejo genético oportuno en base al conocimiento existente sobre la patología que padezca (Austin, 2020). Por ejemplo, una información que es importante saber transmitir correctamente es el riesgo a padecer una determinada enfermedad según el grado de parentesco con quien ya la padece. Las personas con trastornos psiquiátricos y sus familiares tienden a sobrestimar la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en los familiares. Esto, además, puede tener consecuencias sobre sus decisiones vitales, por ejemplo, en la planificación del número de hijos (Austin, 2020; Austin et al., 2006). Hay estudios que demuestran la eficacia del uso del consejo genético para los trastornos mentales, mejorando tanto variables psicológicas como el empoderamiento, el sentimiento de autoeficacia y la disminución de sentimientos de ansiedad y culpa; como variables relacionadas con la psicoeducación y el conocimiento de las causas de enfermedad (Inglis et al., 2015; Moldovan et al., 2017). También se han realizado estudios que demuestran el interés de los pacientes con trastornos mentales en recibir un adecuado consejo genético (Kalb et al., 2017; Lyus, 2007). Sin embargo, una explicación genética puede tener consecuencias negativas además de las mencionadas positivas. Por ejemplo, un paciente con dependencia de alcohol al que se le comunica que tiene un PRS alto de dependencia de alcohol puede reaccionar con alivio al desculpabilizarse de su trastorno, pero, si esto no se comunica correctamente, puede entender que existe un determinismo en ese riesgo genético y que por lo tanto “no hay nada que hacer”, abandonando todo tipo de esperanza y por lo tanto el

tratamiento y seguimiento profesional (Driver et al., 2020). Un estudio examinó el impacto de las explicaciones genéticas de los trastornos adictivos. Estas se asociaron a disminución de la sensación de culpa y aumento en la confianza en el tratamiento farmacológico. Sin embargo, se asociaron a menor confianza en el tratamiento psicoterapéutico y en la capacidad de autocontrol (Lebowitz & Appelbaum, 2017). Una clave para que no se dé esta consecuencia negativa de las explicaciones genéticas es poner el foco en la diferencia entre determinismo y predisposición genéticos. Así, según el modelo de umbral de susceptibilidad, la causa de las enfermedades sigue una distribución continua con contribución de factores genéticos y ambientales. Si la contribución total de factores genéticos y ambientales rebasa un umbral se padecería la enfermedad (Falconer, 1965). Un recurso didáctico para ayudar a entender este concepto es el modelo del frasco. Según esta metáfora todos tenemos un frasco de “riesgo a la enfermedad mental”. Este frasco se puede llenar con dos componentes que nos hacen vulnerables a la misma, genéticos y ambientales. La vulnerabilidad genética es constante, no cambia a lo largo de nuestra vida. La vulnerabilidad ambiental si puede cambiar a lo largo de la vida. Para experimentar un episodio activo de un trastorno mental el frasco tiene que llenarse hasta que se desborde. Alguien con mayor carga genética tiene más probabilidades de que dicho frasco desborde y por lo tanto más probabilidad de presentar un trastorno mental y a una edad más temprana. Si embargo, no está determinado a ello. Dependiendo de cuanta carga ambiental “llene el frasco” puede no llegar a presentar nunca la enfermedad y al revés, alguien con poca carga genética pero mucha carga ambiental puede desarrollarla (Austin, 2020).

Por último, el uso de test genéticos directos al consumidor, ofrecido por compañías privadas, se mantiene alto. Debido a que la mayor parte de la población que hace uso de los mismos no recibe un

consejo genético adecuado, se hace más necesaria la formación en genética por parte de los profesionales sanitarios. Cabe destacar que los trastornos mentales están entre los PRS que más interesan a los usuarios de test genéticos directos al consumidor (Folkersen et al., 2020; Majumder et al., 2021). Es evidente, por lo tanto, lo importante que es la formación en genética de los profesionales de la salud y en particular de los profesionales de la salud mental. Sin embargo, a pesar del creciente conocimiento de la relevancia de la genética en psiquiatría, la mayor parte de los psiquiatras apenas tienen lecciones de genética durante su período de formación especializada (NurnbergerJr et al., 2018).

En resumen, pese a la evidencia de la utilidad de la genómica en medicina, a través de PRS, todavía existen puntos de mejora de cara a su implementación clínica. Tales como mejorar la metodología de los PRS; definir de una forma precisa su utilidad para el diagnóstico más preciso, la predicción de riesgo y las medidas terapéuticas o preventivas sobre las que tendrá una consecuencia; cuantificar el balance de coste-eficacia a un nivel individual y de sistema de salud; mejorar la educación en genética tanto para la población general como para los profesionales sanitarios, así como implementar medidas didácticas para una correcta interpretación y comunicación de los resultados de PRS; reducir la inequidad, por ejemplo, enriqueciendo los estudios genómicos en otras ancestralidades diferentes de la europea; vigilar y regular posibles discriminaciones que puedan sobrevenir al uso de la genómica, como puedan ser explicaciones racistas o eugenésicas y desarrollar marcos regulatorios claros, flexibles e interoperables (Kullo et al., 2022; Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance, 2021).

6

Conclusiones

6 CONCLUSIONES

1. El primer componente principal de un análisis de componentes principales de PRS de diferentes trastornos mentales es una buena aproximación al concepto de factor P poligénico.
2. El riesgo genético a la dependencia de alcohol se puede dividir en, al menos, dos componentes genéticos. Un componente es el factor P poligénico. El otro se trata de un riesgo genético a la cantidad de consumo de alcohol. Ambos son casi independientes y se combinan mediante un efecto aditivo.
3. El factor P poligénico en su estado actual predice mejor el fenotipo dependencia de alcohol que cualquier otro riesgo genético a trastorno mental, en su estado actual, incluso mejor que el propio PRS de dependencia de alcohol.
4. Un mayor riesgo poligénico a esquizofrenia actúa como un factor predisponente a una presentación clínica más grave en pacientes de esquizofrenia, bien sea medida como probabilidad de reingreso en una unidad de hospitalización de agudos de psiquiatría, como número y duración de ingresos en psiquiatría, o como resistencia al tratamiento antipsicótico.
5. El diagnóstico de esquizofrenia y la gravedad de la misma comparten variantes genéticas comunes de riesgo. Esto indica la existencia de mecanismos biológicos comunes implicados en la causa de la enfermedad y en su gravedad.
6. Un riesgo poligénico más específico, calculado con un subgrupo de variantes genéticas de riesgo a esquizofrenia que actúan modificando

la expresión genética en cerebro de genes, que a su vez ven su expresión modificada por antipsicóticos, predice mejor la probabilidad de reingreso en psiquiatría en pacientes con esquizofrenia y su gravedad medida como número y duración de ingresos. Esto es una evidencia de la existencia de factores genéticos más específicos de gravedad que el propio PRS de esquizofrenia. También es una evidencia de que los antipsicóticos actúan, al menos de forma parcial, modificando la expresión genética.

7. Los PRS de esquizofrenia y los derivados de subgrupos de variantes genéticas de riesgo a la misma, en su estado actual, tienen un tamaño de efecto pequeño como para ayudar de una forma efectiva a predecir fenotipos relacionados con la gravedad de la esquizofrenia. Todavía es necesario mejorar su capacidad predictiva aumentando el tamaño muestral de los GWAS o realizando GWAS de fenotipos más específicos entre otras posibles medidas. Su utilidad sería mayor combinada con otros factores de riesgo genéticos y ambientales.
8. Algunos fenómenos relacionados con la inmunidad, como son la regulación de la producción de citoquinas, podrían estar relacionados con la gravedad de la esquizofrenia medida como número y duración de ingresos en una unidad de hospitalización de psiquiatría.
9. Algunos estudios de asociación entre fenotipos psiquiátricos y PRS pueden arrojar un resultado falso negativo debido a un problema de potencia. La revisión sistemática y meta-análisis de estudios similares puede ser una herramienta útil para desenmascarar dichos falsos negativos.

7

Bibliografía

7 BIBLIOGRAFÍA

- 1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Garrison, E. P., Kang, H. M., Korbel, J. O., Marchini, J. L., McCarthy, S., McVean, G. A., & Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Abacan, M., Alsubaie, L., Barlow-Stewart, K., Caanen, B., Cordier, C., Courtney, E., Davoine, E., Edwards, J., Elackatt, N. J., Gardiner, K., Guan, Y., Huang, L.-H., Malmgren, C. I., Kejriwal, S., Kim, H. J., Lambert, D., Lantigua-Cruz, P. A., Lee, J. M. H., Lodahl, M., ... Wicklund, C. (2019). The Global State of the Genetic Counseling Profession. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, *27*(2), 183–197. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x>
- Abdellaoui, A., Dolan, C. v, Verweij, K. J. H., & Nivard, M. G. (2022). Gene-environment correlations across geographic regions affect genome-wide association studies. *Nature Genetics*, *54*(9), 1345–1354. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01158-0>
- Abdellaoui, A., & Verweij, K. J. H. (2021). Dissecting polygenic signals from genome-wide association studies on human behaviour. *Nature Human Behaviour*, *5*(6), 686–694. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01110-y>
- Abdullah-Koolmees, H., van Keulen, A. M., Nijenhuis, M., & Deneer, V. H. M. (2020). Pharmacogenetics Guidelines: Overview and Comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPGx Guidelines. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 595219. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.595219>
- Abettan, C. (2015). The current dialogue between phenomenology and psychiatry: a problematic misunderstanding. *Medicine, Health*

- Care, and Philosophy*, 18(4), 533–540.
<https://doi.org/10.1007/s11019-015-9645-6>
- Abraham, G., Rutten-Jacobs, L., & Inouye, M. (2021). Risk Prediction Using Polygenic Risk Scores for Prevention of Stroke and Other Cardiovascular Diseases. *Stroke*, 52(9), 2983–2991.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032619>
- Abul-Husn, N. S., Manickam, K., Jones, L. K., Wright, E. A., Hartzel, D. N., Gonzaga-Jauregui, C., O'Dushlaine, C., Leader, J. B., Lester Kirchner, H., Lindbuchler, D. M., Barr, M. L., Giovanni, M. A., Ritchie, M. D., Overton, J. D., Reid, J. G., Metpally, R. P. R., Wardeh, A. H., Borecki, I. B., Yancopoulos, G. D., ... Murray, M. F. (2016). Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Science (New York, N.Y.)*, 354(6319).
<https://doi.org/10.1126/science.aaf7000>
- Aftab, A., & Ryznar, E. (2021). Conceptual and historical evolution of psychiatric nosology. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 33(5), 486–499.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1828306>
- Al-Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Preference and Adherence*, 6, 369–388. <https://doi.org/10.2147/PPA.S29716>
- Allardyce, J., Suppes, T., & van Os, J. (2007). Dimensions and the psychosis phenotype. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16 Suppl 1, S34-40.
<https://doi.org/10.1002/mpr.214>
- Allegrini, A. G., Cheesman, R., Rimfeld, K., Selzam, S., Pingault, J.-B., Eley, T. C., & Plomin, R. (2020). The p factor: genetic analyses support a general dimension of psychopathology in childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 61(1), 30–39.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13113>

- Allegrini, A. G., Selzam, S., Rimfeld, K., von Stumm, S., Pingault, J. B., & Plomin, R. (2019). Genomic prediction of cognitive traits in childhood and adolescence. *Molecular Psychiatry*, *24*(6), 819–827. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0394-4>
- Alvarez-Jiménez, M., Parker, A. G., Hetrick, S. E., McGorry, P. D., & Gleeson, J. F. (2011). Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, *37*(3), 619–630. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp129>
- Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S. E., Bendall, S., Killackey, E., Parker, A. G., McGorry, P. D., & Gleeson, J. F. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophrenia Research*, *139*(1–3), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.007>
- Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Cearns, M., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Arda, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., ... Baune, B. T. (2021). Association of polygenic score for major depression with response to lithium in patients with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *26*(6), 2457–2470. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0689-5>
- Anderson, V. M., Goldstein, M. E., Kydd, R. R., & Russell, B. R. (2015). Extensive Gray Matter Volume Reduction in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, *18*(7), pyv016. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv016>
- Andersson, E., Crowley, J. J., Lindefors, N., Ljótsson, B., Hedman-Lagerlöf, E., Boberg, J., el Alaoui, S., Karlsson, R., Lu, Y., Mattheisen, M., Kähler, A. K., Svanborg, C., Mataix-Cols, D., Mattsson, S., Forsell, E., Kald, V., Schalling, M., Lavebratt, C., Sullivan, P. F., & Rück, C. (2019). Genetics of response to cognitive behavior therapy in adults with major depression: a

- preliminary report. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 484–490.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0289-9>
- Andreasen, N. C., Liu, D., Ziebell, S., Vora, A., & Ho, B.-C. (2013). Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *The American Journal of Psychiatry*, 170(6), 609–615.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674>
- Andrews, G., Slade, T., & Issakidis, C. (2002). Deconstructing current comorbidity: data from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 181, 306–314.
<https://doi.org/10.1192/bjp.181.4.306>
- Artigas-Pallarés, J., & Paula-Pérez, I. (2015). [Unresolved issues in the DSM-5]. *Revista de Neurologia*, 60 Suppl 1, S95-101.
- Austin, J. C. (2020). Evidence-Based Genetic Counseling for Psychiatric Disorders: A Road Map. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(6).
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036608>
- Austin, J. C., Smith, G. N., & Honer, W. G. (2006). The genomic era and perceptions of psychotic disorders: genetic risk estimation, associations with reproductive decisions and views about predictive testing. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(8), 926–928.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30372>
- Bai, M.-S., Miao, C.-Y., Zhang, Y., Xue, Y., Jia, F.-Y., & Du, L. (2022). COVID-19 and mental health disorders in children and adolescents (Review). *Psychiatry Research*, 317, 114881.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114881>
- Bank, P. C. D., Caudle, K. E., Swen, J. J., Gammal, R. S., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., Relling, M. v, & Guchelaar, H.-J. (2018). Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch

- Pharmacogenetics Working Group. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(4), 599–618. <https://doi.org/10.1002/cpt.762>
- Barlow, D. H., Harris, B. A., Eustis, E. H., & Farchione, T. J. (2020). The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 19(2), 245–246. <https://doi.org/10.1002/wps.20748>
- Bergen, S. E., Ploner, A., Howrigan, D., O'Donovan, M. C., Smoller, J. W., Sullivan, P. F., Sebat, J., Neale, B., & Kendler, K. S. (2019). Joint Contributions of Rare Copy Number Variants and Common SNPs to Risk for Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 176(1), 29–35.
- Bighelli, I., Rodolico, A., García-Mieres, H., Pitschel-Walz, G., Hansen, W.-P., Schneider-Thoma, J., Siafis, S., Wu, H., Wang, D., Salanti, G., Furukawa, T. A., Barbui, C., & Leucht, S. (2021). Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 8(11), 969–980.
- Bioque, M., Mezquida, G., Amoretti, S., García-Rizo, C., López-Ilundain, J. M., Diaz-Caneja, C. M., Zorrilla, I., Mané, A., Rodríguez-Jimenez, R., Corripio, I., Pomarol-Clotet, E., Ibáñez, Á., Usall, J., Contreras, F., Mas, S., Vázquez-Bourgon, J., Cuesta, M. J., Parellada, M., González-Pinto, A., ... 2EPs GROUP. (2022). Clinical and treatment predictors of relapse during a three-year follow-up of a cohort of first episodes of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 243, 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.026>
- Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 173(7), 1705–1715.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.046>
- Bottas, A., Cooke, R. G., & Richter, M. A. (2005). Comorbidity and pathophysiology of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: is there evidence for a schizo-obsessive subtype of

- schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 30(3), 187–193.
- Brainstorm Consortium, Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., ... Murray, R. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6395). <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Bromet, E. J., Kotov, R., Fochtmann, L. J., Carlson, G. A., Tanenberg-Karant, M., Ruggero, C., & Chang, S. (2011). Diagnostic shifts during the decade following first admission for psychosis. *The American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1186–1194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010048>
- Buniello, A., MacArthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., McMahon, A., Morales, J., Mountjoy, E., Sollis, E., Suveges, D., Vrousitou, O., Whetzel, P. L., Amode, R., Guillen, J. A., Riat, H. S., Trevanion, S. J., Hall, P., Junkins, H., ... Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D1005–D1012. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1120>
- Cai, N., Revez, J. A., Adams, M. J., Andlauer, T. F. M., Breen, G., Byrne, E. M., Clarke, T.-K., Forstner, A. J., Grabe, H. J., Hamilton, S. P., Levinson, D. F., Lewis, C. M., Lewis, G., Martin, N. G., Milaneschi, Y., Mors, O., Müller-Myhsok, B., Penninx, B. W. J. H., Perlis, R. H., ... Flint, J. (2020). Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. *Nature Genetics*, 52(4), 437–447. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0594-5>
- Çakici, N., van Beveren, N. J. M., Judge-Hundal, G., Koola, M. M., & Sommer, I. E. C. (2019). An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 49, 2307–2319.

- Carpenter, J. K., Andrews, L. A., Witcraft, S. M., Powers, M. B., Smits, J. A. J., & Hofmann, S. G. (2018). Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depression and Anxiety, 35*(6), 502–514. <https://doi.org/10.1002/da.22728>
- Carr, D. F., Alfirevic, A., & Pirmohamed, M. (2014). Pharmacogenomics: Current State-of-the-Art. *Genes, 5*(2), 430–443. <https://doi.org/10.3390/genes5020430>
- Carver, T., Hartley, S., Lee, A., Cunningham, A. P., Archer, S., Babb de Villiers, C., Roberts, J., Ruston, R., Walter, F. M., Tischkowitz, M., Easton, D. F., & Antoniou, A. C. (2021). CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 30*(3), 469–473. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1319>
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S. J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M. H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2014). The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clin Psychol Sci, 2*(2), 119–137. <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>.The
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2018). All for one and one for all: Mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry, 175*(9), 831–844. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121383>.All
- Cearns, M., Amare, A. T., Schubert, K. O., Thalamuthu, A., Frank, J., Streit, F., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardu, R., Arias, B., Aubry, J. M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Biernacka, J. M., Birner, A., ... Baune, B. T. (2022). Using polygenic scores and clinical data for bipolar disorder patient stratification and lithium response prediction: machine learning approach. *British Journal of Psychiatry, 220*(4), 219–228. <https://doi.org/10.1192/bjp.2022.28>

- Cerdeña, J. P., Plaisime, M. v., & Tsai, J. (2020). From race-based to race-conscious medicine: how anti-racist uprisings call us to act. *Lancet (London, England)*, 396(10257), 1125–1128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32076-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32076-6)
- Chang, C. C., Chow, C. C., Tellier, L. C. A. M., Vattikuti, S., Purcell, S. M., & Lee, J. J. (2015). Second-generation PLINK : rising to the challenge of larger and richer datasets. *Gigascience*, 4, 7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
- Corponi, F., Fabbri, C., & Serretti, A. (2018). Pharmacogenetics in Psychiatry. *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)*, 83, 297–331. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.003>
- Costas, J. (2018). The highly pleiotropic gene SLC39A8 as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 177(2), 274–283. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32545>
- Crettol, S., de Leon, J., Hiemke, C., & Eap, C. B. (2014). Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 95(3), 254–257. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.221>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 381(9875), 1371–1379.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7), 1469–1482.e11.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. v., Purcell, S. M., Perlis, R. H., Mowry, B. J., Thapar, A., Goddard, M. E., Witte, J. S., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O. A.,

- Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., ... International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium (IBDGC). (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*, 58(7), 376–385. <https://doi.org/10.1177/070674371305800702>
- Cuijpers, P., Reijnders, M., & Huibers, M. J. H. (2019). The Role of Common Factors in Psychotherapy Outcomes. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 207–231. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095424>
- Das, S., Forer, L., Schönherr, S., Sidore, C., & Locke, A. E. (2016). Next-generation genotype imputation service and methods. *Nat Genet*, 48(10), 1284–1287. <https://doi.org/10.1038/ng.3656>. Next-generation
- Davies, W., & Roache, R. (2017). Reassessing biopsychosocial psychiatry. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 210(1), 3–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.182873>
- Davis, A. P., Grondin, C. J., Johnson, R. J., Sciaky, D., Wieggers, J., Wieggers, T. C., & Mattingly, C. J. (2021). *Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2021 The public Comparative Toxicogenomics Database*. 49(October 2020), 1138–1143. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa891>
- de Bartolomeis, A., Balletta, R., Giordano, S., Buonaguro, E. F., Latte, G., & Iasevoli, F. (2013). Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses. *Psychiatry Research*, 210(2), 387–395.

- de Los Campos, G., Vazquez, A. I., Hsu, S., & Lello, L. (2018). Complex-Trait Prediction in the Era of Big Data. *Trends in Genetics* : *TIG*, 34(10), 746–754. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.07.004>
- del Casale, A., Bonanni, L., Bargagna, P., Novelli, F., Fiaschè, F., Paolini, M., Forcina, F., Anibaldi, G., Cortese, F. N., Iannuccelli, A., Adriani, B., Brugnoli, R., Girardi, P., Paris, J., & Pompili, M. (2021). Current Clinical Psychopharmacology in Borderline Personality Disorder. *Current Neuropharmacology*, 19(10), 1760–1779. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210610092958>
- del Casale, A., Sorice, S., Padovano, A., Simmaco, M., Ferracuti, S., Lamis, D. A., Rapinesi, C., Sani, G., Girardi, P., Kotzalidis, G. D., & Pompili, M. (2019). Psychopharmacological Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Current Neuropharmacology*, 17(8), 710–736. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180813155017>
- Demjaha, A., Egerton, A., Murray, R. M., Kapur, S., Howes, O. D., Stone, J. M., & McGuire, P. K. (2014). Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biological Psychiatry*, 75(5), e11–e13.
- Demontis, D., Walters, R. K., Martin, J., Mattheisen, M., Als, T. D., Agerbo, E., Baldursson, G., Belliveau, R., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Churchhouse, C., Dumont, A., Eriksson, N., Gandal, M., Goldstein, J. I., Grasby, K. L., Grove, J., ... Neale, B. M. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*, 51(1), 63–75. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0269-7>
- Derks, E. M., Thorp, J. G., & Gerring, Z. F. (2022). Ten challenges for clinical translation in psychiatric genetics. *Nature Genetics*. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01174-0>

- DiClemente, C. C., Corno, C. M., Graydon, M. M., Wiprovnick, A. E., & Knoblach, D. J. (2017). Motivational interviewing, enhancement, and brief interventions over the last decade: A review of reviews of efficacy and effectiveness. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors*, 31(8), 862–887. <https://doi.org/10.1037/adb0000318>
- Dixon, P., Keeney, E., Taylor, J. C., Wordsworth, S., & Martin, R. M. (2022). Can polygenic risk scores contribute to cost-effective cancer screening? A systematic review. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 24(8), 1604–1617. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.04.020>
- Dori, N., Green, T., Weizman, A., & Gothelf, D. (2017). The Effectiveness and Safety of Antipsychotic and Antidepressant Medications in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(1), 83–90.
- Driver, M. N., Kuo, S. I.-C., & Dick, D. M. (2020). Genetic feedback for psychiatric conditions: Where are we now and where are we going. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 183(7), 423–432. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32815>
- Eaton, W. W., Martins, S. S., Nestadt, G., Bienvenu, O. J., Clarke, D., & Alexandre, P. (2008). The burden of mental disorders. *Epidemiologic Reviews*, 30, 1–14. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn011>
- Fahed, A. C., Wang, M., Homburger, J. R., Patel, A. P., Bick, A. G., Neben, C. L., Lai, C., Brockman, D., Philippakis, A., Ellinor, P. T., Cassa, C. A., Lebo, M., Ng, K., Lander, E. S., Zhou, A. Y., Kathiresan, S., & Khera, A. v. (2020). Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nature Communications*, 11(1), 3635. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

- Falconer, D. (1965). The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Annals of Human Genetics*, 29(1), 51–76. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1965.tb00500.x>
- Farooq, S., Choudry, A., Cohen, D., Naeem, F., & Ayub, M. (2019). Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. *BJPsych Bulletin*, 43(1), 8–16. <https://doi.org/10.1192/bjb.2018.67>
- Farooq, S., Hattle, M., Dazzan, P., Kingstone, T., Ajnakina, O., Shiers, D., Nettis, M. A., Lawrence, A., Riley, R., & van der Windt, D. (2022). Study protocol for the development and internal validation of Schizophrenia Prediction of Resistance to Treatment (SPIRIT): A clinical tool for predicting risk of treatment resistance to antipsychotics in first-episode schizophrenia. *BMJ Open*, 12(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-056420>
- Fillman, S. G., Sinclair, D., Fung, S. J., Webster, M. J., & Shannon Weickert, C. (2014). Markers of inflammation and stress distinguish subsets of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, 4, e365. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.8>
- Folkersen, L., Pain, O., Ingason, A., Werge, T., Lewis, C. M., & Austin, J. (2020). Impute.me: An Open-Source, Non-profit Tool for Using Data From Direct-to-Consumer Genetic Testing to Calculate and Interpret Polygenic Risk Scores. *Frontiers in Genetics*, 11, 578. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00578>
- Fountoulakis, K. N., Karakatsoulis, G., Abraham, S., Adorjan, K., Ahmed, H. U., Alarcón, R. D., Arai, K., Auwal, S. S., Berk, M., Bjedov, S., Bobes, J., Bobes-Bascaran, T., Bourgin-Duchesnay, J., Bredicean, C. A., Bukelskis, L., Burkadze, A., Abud, I. I. C., Castilla-Puentes, R., Cetkovich, M., ... Smirnova, D. (2022). Results of the COVID-19 mental health international for the general population (COMET-G) study. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European*

- College of Neuropsychopharmacology*, 54, 21–40.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.004>
- Frank, J., Cichon, S., Treutlein, J., Ridinger, M., Mattheisen, M., Hoffmann, P., Herms, S., Wodarz, N., Soyka, M., Zill, P., Maier, W., Mössner, R., Gaebel, W., Dahmen, N., Scherbaum, N., Schmä, C., Steffens, M., Lucae, S., Ising, M., ... Rietschel, M. (2012). Genome-wide significant association between alcohol dependence and a variant in the ADH gene cluster. *Addiction Biology*, 17(1), 171–180. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00395.x>
- Frank, J. D. (1976). Psychotherapy and the sense of mastery. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Psychopathological Association*, 64, 47–56.
- Frank, J., Lang, M., Witt, S. H., Strohmaier, J., Rujescu, D., Cichon, S., Degenhardt, F., Nöthen, M. M., Collier, D. A., Ripke, S., Naber, D., & Rietschel, M. (2015a). Erratum: Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients (*Molecular Psychiatry* (2015) 20 (150-151) 10.1038/mp.2014.56). *Molecular Psychiatry*, 20(7), 913. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.52>
- Frank, J., Lang, M., Witt, S. H., Strohmaier, J., Rujescu, D., Cichon, S., Degenhardt, F., Nöthen, M. M., Collier, D. A., Ripke, S., Naber, D., & Rietschel, M. (2015b). Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. *Molecular Psychiatry*, 20(2), 150–151. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.56>
- Fries, G. R., Colpo, G. D., Monroy-Jaramillo, N., Zhao, J., Zhao, Z., Arnold, J. G., Bowden, C. L., & Walss-Bass, C. (2017). Distinct lithium-induced gene expression effects in lymphoblastoid cell lines from patients with bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(11), 1110–1119. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.09.003>

- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., Georgieva, L., Rees, E., Palta, P., Ruderfer, D. M., Carrera, N., Humphreys, I., Johnson, J. S., Roussos, P., Barker, D. D., Banks, E., Milanova, V., Grant, S. G., Hannon, E., ... O'Donovan, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, *506*(7487), 179–184. <https://doi.org/10.1038/nature12929>
- Fry, A., Littlejohns, T. J., Sudlow, C., Doherty, N., Adamska, L., Sprosen, T., Collins, R., & Allen, N. E. (2017). Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *American Journal of Epidemiology*, *186*(9), 1026–1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx246>
- Fusar-Poli, P., Yung, A. R., McGorry, P., & van Os, J. (2014). Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychological Medicine*, *44*(1), 17–24. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000184>
- Gaedigk, A., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Klein, T., & Leeder, J. S. (2017). Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *19*(1), 69–76. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.80>
- Gandal, M. J., Haney, J. R., Parikshak, N. N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., Schork, A. J., Appadurai, V., Buil, A., Werge, T. M., Liu, C., & Kevin P White, CommonMind Consortium; PsychENCODE Consortium; iPSYCH-BROAD Work, D. H. G. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*, *359*(6376), 693–697.
- Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2012). Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and

- deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Research*, 198(2), 212–215. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.014>
- Garnham, J., Munro, A., Slaney, C., Macdougall, M., Passmore, M., Duffy, A., O'Donovan, C., Teehan, A., & Alda, M. (2007). Prophylactic treatment response in bipolar disorder: results of a naturalistic observation study. *Journal of Affective Disorders*, 104(1–3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.03.003>
- Gasse, C., Wimberley, T., Wang, Y., Mors, O., Børghlum, A., Als, T. D., Werge, T., Nordentoft, M., Hougaard, D. M., & Horsdal, H. T. (2019). Schizophrenia polygenic risk scores, urbanicity and treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 212, 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.008>
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. (2022). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Psychiatry*, 9(2), 137–150. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3)
- Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13). <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2013). Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 251, 90–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.044>
- Glausier, J. R., & Lewis, D. A. (2018). Mapping pathologic circuitry in schizophrenia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 150). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63639-3.00025-6>
- Gleeson, J. F. M., Alvarez-Jimenez, M., Cotton, S. M., Parker, A. G., & Hetrick, S. (2010). A systematic review of relapse measurement in randomized controlled trials of relapse prevention in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 119(1–3), 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1073>

- González-Peñas, J., Costas, J. C., García-Alcón, A., Penzol, M. J., Rodríguez, J., Rodríguez-Fontenla, C., Alonso-González, A., Fernández-Prieto, M., Carracedo, Á., Arango, C., & Parellada, M. (2020). Psychiatric comorbidities in Asperger syndrome are related with polygenic overlap and differ from other Autism subtypes. *Translational Psychiatry*, *10*(1), 258. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00939-7>
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. v, Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*, *72*(4), 305–315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *58*(1), 199–205. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199>
- Greene, A. L., & Eaton, N. R. (2017). The temporal stability of the bifactor model of comorbidity: An examination of moderated continuity pathways. *Comprehensive Psychiatry*, *72*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.09.010>
- Greenwood, T. A. (2020). Creativity and Bipolar Disorder: A Shared Genetic Vulnerability. *Annual Review of Clinical Psychology*, *16*, 239–264. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095449>
- Grinchii, D., & Dremencov, E. (2020). Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(24). <https://doi.org/10.3390/ijms21249532>
- Grotzinger, A. D., Mallard, T. T., Akingbuwa, W. A., Ip, H. F., Adams, M. J., Lewis, C. M., McIntosh, A. M., Grove, J., Dalsgaard, S., Lesch, K.-P., Strom, N., Meier, S. M., Mattheisen, M., Børglum, A. D., Mors, O., Breen, G., Mattheisen, M., Mors, O., Meier, S. M., ... Nivard, M. G. (2022). Genetic architecture of 11 major

- psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. *Nature Genetics*, 54(5), 548–559. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01057-4>
- Grotzinger, A. D., Rhemtulla, M., de Vlaming, R., Ritchie, S. J., Mallard, T. T., Hill, W. D., Ip, H. F., Marioni, R. E., McIntosh, A. M., Deary, I. J., Koellinger, P. D., Harden, K. P., Nivard, M. G., & Tucker-Drob, E. M. (2019). Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nature Human Behaviour*, 3(5), 513–525. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0566-x>
- Grove, J., Ripke, S., Als, T. D., Mattheisen, M., Walters, R. K., Won, H., Pallesen, J., Agerbo, E., Andreassen, O. A., Anney, R., Awasthi, S., Belliveau, R., Bettella, F., Buxbaum, J. D., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Cerrato, F., Chambert, K., Christensen, J. H., ... Børglum, A. D. (2019). Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 51(3), 431–444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
- GTEX-Consortium. (2013). The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet*, 45(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/nature12873>.Genetics
- Guloksuz, S., Pries, L.-K., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., Altınyazar, V., Yalınçetin, B., Gümüş-Akay, G., Cihan, B., Soygür, H., Ulaş, H., Cankurtaran, E., Kaymak, S. U., Mihaljevic, M. M., Petrovic, S. A., ... van Os, J. (2019). Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 18(2), 173–182. <https://doi.org/10.1002/wps.20629>
- Gurriarán, X., Rodríguez-López, J., Flórez, G., Pereiro, C., Fernández, J. M., Fariñas, E., Estévez, V., Arrojo, M., Costas, J., & GenPol Study Group. (2019). Relationships between substance abuse/dependence and psychiatric disorders based on polygenic

- scores. *Genes, Brain, and Behavior*, 18(3), e12504. <https://doi.org/10.1111/gbb.12504>
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F. M., Strube, W., & Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403–412. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
- Havers, L., Cardno, A., Freeman, D., & Ronald, A. (2022). The Latent Structure of Negative Symptoms in the General Population in Adolescence and Emerging Adulthood. *Schizophrenia Bulletin Open*, 3(1), sgac009. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgac009>
- Heslin, M., Lomas, B., Lappin, J. M., Donoghue, K., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Dazzan, P., Morgan, C., & Doody, G. A. (2015). Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis. *Psychological Medicine*, 45(13), 2757–2769. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000720>
- Hindorff, L. A., Bonham, V. L., Brody, L. C., Ginoza, M. E. C., Hutter, C. M., Manolio, T. A., & Green, E. D. (2018). Prioritizing diversity in human genomics research. *Nature Reviews. Genetics*, 19(3), 175–185. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.89>
- Hirschhorn, J. N., & Daly, M. J. (2005). Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews. Genetics*, 6(2), 95–108. <https://doi.org/10.1038/nrg1521>
- Hivert, V., Sidorenko, J., Rohart, F., Goddard, M. E., Yang, J., Wray, N. R., Yengo, L., & Visscher, P. M. (2021). Estimation of non-additive genetic variance in human complex traits from a large sample of unrelated individuals. *American Journal of Human Genetics*, 108(5), 962. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.04.012>
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., Arda, R., Arias, B., Backlund, L., Banzato, C. E. M., Benabarre, A., Bengesser, S., Bhattacharjee, A. K., Biernacka, J.

- M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Bui, E. T., Cervantes, P., Chen, G.-B., ... Schulze, T. G. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1085–1093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00143-4)
- Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shirali, M., Coleman, J. R. I., Hagenaaars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature Neuroscience*, 22(3), 343–352. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
- Inglis, A., Koehn, D., McGillivray, B., Stewart, S. E., & Austin, J. (2015). Evaluating a unique, specialist psychiatric genetic counseling clinic: uptake and impact. *Clinical Genetics*, 87(3), 218–224. <https://doi.org/10.1111/cge.12415>
- International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A. T., Schubert, K. O., Hou, L., Clark, S. R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardu, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., ... Baune, B. T. (2018). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>
- International HapMap 3 Consortium, Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., Peltonen, L., Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Schaffner, S. F., Yu, F., Peltonen, L., Dermitzakis, E., Bonnen, P. E., Altshuler, D. M., Gibbs, R. A., de Bakker, P. I. W., Deloukas, P., Gabriel, S. B., Gwilliam, R., ... McEwen, J. E. (2010). Integrating common and rare genetic

variation in diverse human populations. *Nature*, 467(7311), 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature09298>

International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS). (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive–compulsive disorder using meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1181–1188. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.154>

International Schizophrenia Consortium, Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>

Ji, F., Liu, Y., Hao, J.-G., Wang, L.-P., Dai, M.-J., Shen, G.-F., & Yan, X.-B. (2019). KLB gene polymorphism is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese. *Aging*, 11(18), 7847–7858. <https://doi.org/10.18632/aging.102293>

Johnson, G. C., Esposito, L., Barratt, B. J., Smith, A. N., Heward, J., di Genova, G., Ueda, H., Cordell, H. J., Eaves, I. A., Dudbridge, F., Twells, R. C., Payne, F., Hughes, W., Nutland, S., Stevens, H., Carr, P., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto, J., Gough, S. C., ... Todd, J. A. (2001). Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nature Genetics*, 29(2), 233–237. <https://doi.org/10.1038/ng1001-233>

Jones, H. J., Stergiakouli, E., Tansey, K. E., Hubbard, L., Heron, J., Cannon, M., Holmans, P., Lewis, G., Linden, D. E. J., Jones, P. B., Smith, G. D., O'Donovan, M. C., Owen, M. J., Walters, J. T., & Zammit, S. (2016). Phenotypic Manifestation of Genetic Risk for Schizophrenia During Adolescence in the General Population. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 221–228. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3058>. Phenotypic

Kalb, F. M., Vincent, V., Herzog, T., & Austin, J. (2017). Genetic Counseling for Alcohol Addiction: Assessing Perceptions and Potential Utility in Individuals with Lived Experience and Their

- Family Members. *Journal of Genetic Counseling*, 26(5), 963–970. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0075-x>
- Kalman, J. L., Papiol, S., Grigoriou-Serbanescu, M., Adorjan, K., Anderson-Schmidt, H., Brosch, K., Budde, M., Comes, A. L., Gade, K., Forstner, A., Grotegerd, D., Hahn, T., Heilbronner, M., Heilbronner, U., Heilmann-Heimbach, S., Klöhn-Saghatolislam, F., Kohshour, M. O., Meinert, S., Meller, T., ... Andlauer, T. F. M. (2022). Genetic risk for psychiatric illness is associated with the number of hospitalizations of bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 296, 532–540. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.073>
- Kappel, D. B., Legge, S. E., Hubbard, L., Willcocks, I. R., O’Connell, K. S., Smith, R. L., Molden, E., Andreassen, O. A., King, A., Jansen, J., Helthuis, M., Owen, M. J., O’Donovan, M. C., Walters, J. T. R., & Pardiñas, A. F. (2022). Genomic Stratification of Clozapine Prescription Patterns Using Schizophrenia Polygenic Scores. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.07.014>
- Karcher, N. R., Paul, S. E., Johnson, E. C., Hatoum, A. S., Baranger, D. A. A., Agrawal, A., Thompson, W. K., Barch, D. M., & Bogdan, R. (2022). Psychotic-like Experiences and Polygenic Liability in the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 7(1), 45–55.
- Katikireddi, S. V., Green, M. J., Taylor, A. E., Davey Smith, G., & Munafò, M. R. (2018). Assessing causal relationships using genetic proxies for exposures: an introduction to Mendelian randomization. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(4), 764–774. <https://doi.org/10.1111/add.14038>
- Kendler, K. S. (2001). Twin studies of psychiatric illness: An update. *Archives of General Psychiatry*, 58(11), 1005–1014. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.11.1005>
- Kendler, K. S., Prescott, C. A., Myers, J., & Neale, M. C. (2003). The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women.

- Archives of General Psychiatry*, 60(9), 929–937.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.929>
- Keipińska, A. P., MacCabe, J. H., Cadar, D., Steptoe, A., Murray, R. M., & Ajnakina, O. (2020). Schizophrenia polygenic risk predicts general cognitive deficit but not cognitive decline in healthy older adults. *Translational Psychiatry*, 10(1), 422.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01114-8>
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). *Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCSR)*. 62(6), 617–627.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>.Prevalence
- Khera, A. v, Chaffin, M., Aragam, K. G., Haas, M. E., Roselli, C., Choi, S. H., Natarajan, P., Lander, E. S., Lubitz, S. A., Ellinor, P. T., & Kathiresan, S. (2018). Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature Genetics*, 50(9), 1219–1224.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>
- King, E. A., Wade Davis, J., & Degner, J. F. (2019). Are drug targets with genetic support twice as likely to be approved? Revised estimates of the impact of genetic support for drug mechanisms on the probability of drug approval. *PLoS Genetics*, 15(12), 1–20.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008489>
- Kirov, G. (2015). CNVs in neuropsychiatric disorders. *Human Molecular Genetics*, 24(R1), R45-9.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddv253>
- Kittel-Schneider, S., Hilscher, M., Scholz, C.-J., Weber, H., Grunewald, L., Schwarz, R., Chiocchetti, A. G., & Reif, A. (2019). Lithium-induced gene expression alterations in two peripheral cell models of bipolar disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 20(6), 462–475.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1396357>

- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Cicero, D. C., Conway, C. C., DeYoung, C. G., Eaton, N. R., Forbes, M. K., Hallquist, M. N., Latzman, R. D., Mullins-Sweatt, S. N., Ruggero, C. J., Simms, L. J., Waldman, I. D., Waszczuk, M. A., & Wright, A. G. C. (2021). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A Quantitative Nosology Based on Consensus of Evidence. *Annual Review of Clinical Psychology*, *17*, 83–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-081219-093304>
- Kowalec, K., Lu, Y., Sariaslan, A., Song, J., Ploner, A., Dalman, C., Hultman, C. M., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Sullivan, P. F. (2021). Increased schizophrenia family history burden and reduced premorbid IQ in treatment-resistant schizophrenia: a Swedish National Register and Genomic Study. *Molecular Psychiatry*, *26*(8), 4487–4495. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0575-1>
- Kranzler, H. R., Zhou, H., Kember, R. L., Vickers Smith, R., Justice, A. C., Damrauer, S., Tsao, P. S., Klarin, D., Baras, A., Reid, J., Overton, J., Rader, D. J., Cheng, Z., Tate, J. P., Becker, W. C., Concato, J., Xu, K., Polimanti, R., Zhao, H., & Gelernter, J. (2019). Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nature Communications*, *10*(1), 1499. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09480-8>
- Krawczyk, P., & Świącicki, Ł. (2020). ICD-11 vs. ICD-10 - a review of updates and novelties introduced in the latest version of the WHO International Classification of Diseases. *Psychiatria Polska*, *54*(1), 7–20. <https://doi.org/10.12740/PP/103876>
- Kreiman, B. L., & Boles, R. G. (2020). State of the Art of Genetic Testing for Patients With Autism: A Practical Guide for Clinicians. *Seminars in Pediatric Neurology*, *34*, 100804. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100804>
- Kuchenbaecker, K. B., McGuffog, L., Barrowdale, D., Lee, A., Soucy, P., Dennis, J., Domchek, S. M., Robson, M., Spurdle, A. B., Ramus, S. J., Mavaddat, N., Terry, M. B., Neuhausen, S. L.,

- Schmutzler, R. K., Simard, J., Pharoah, P. D. P., Offit, K., Couch, F. J., Chenevix-Trench, G., ... Antoniou, A. C. (2017). Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(7). <https://doi.org/10.1093/jnci/djw302>
- Kullo, I. J., Lewis, C. M., Inouye, M., Martin, A. R., Ripatti, S., & Chatterjee, N. (2022). Polygenic scores in biomedical research. *Nature Reviews. Genetics*, 23(9), 524–532. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00470-z>
- Lahey, B. B., Applegate, B., Hakes, J. K., Zald, D. H., Hariri, A. R., & Rathouz, P. J. (2012). Is There a General Factor of Prevalent Psychopathology during Adulthood? *J Abnorm Psychol*, 121(4), 971–977. <https://doi.org/10.1037/a0028355>
- Lambert, S. A., Gil, L., Jupp, S., Ritchie, S. C., Xu, Y., Buniello, A., McMahon, A., Abraham, G., Chapman, M., Parkinson, H., Danesh, J., MacArthur, J. A. L., & Inouye, M. (2021). The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nature Genetics*, 53(4), 420–425. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00783-5>
- Land, R., Siskind, D., McArdle, P., Kisely, S., Winckel, K., & Hollingworth, S. A. (2017). The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 296–309. <https://doi.org/10.1111/acps.12700>
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., ... International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860–921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Lebowitz, M. S., & Appelbaum, P. S. (2017). Beneficial and detrimental effects of genetic explanations for addiction. *The*

- International Journal of Social Psychiatry*, 63(8), 717–723.
<https://doi.org/10.1177/0020764017737573>
- Legge, S. E., Dennison, C. A., Pardiñas, A. F., Rees, E., Lynham, A. J., Hopkins, L., Bates, L., Kirov, G., Owen, M. J., O’Donovan, M. C., & Walters, J. T. R. (2020). Clinical indicators of treatment-resistant psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 216(5), 259–266. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.120>
- Lewis, C. M., & Vassos, E. (2020). Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine*, 12(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00742-5>
- Leza, J. C., García-Bueno, B., Bioque, M., Arango, C., Parellada, M., Do, K., O’Donnell, P., & Bernardo, M. (2015). Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 612–626. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.014>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*, 339, b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Liu, M., Jiang, Y., Wedow, R., Li, Y., Brazel, D. M., Chen, F., Datta, G., Davila-Velderrain, J., McGuire, D., Tian, C., Zhan, X., 23andMe Research Team, HUNT All-In Psychiatry, Choquet, H., Docherty, A. R., Faul, J. D., Foerster, J. R., Fritsche, L. G., Gabrielsen, M. E., ... Vrieze, S. (2019). Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nature Genetics*, 51(2), 237–244. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307-5>
- Lunenburg, C. A. T. C., & Gasse, C. (2020). Pharmacogenetics in psychiatric care, a call for uptake of available applications. *Psychiatry Research*, 292, 113336. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113336>

- Lyus, V. L. (2007). The importance of genetic counseling for individuals with schizophrenia and their relatives: potential clients' opinions and experiences. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(8), 1014–1021. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30536>
- Macé, A., Kutalik, Z., & Valsesia, A. (2018). Copy Number Variation. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1793, 231–258. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_14
- Maier, R. M., Zhu, Z., Lee, S. H., Trzaskowski, M., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., Ripke, S., Wray, N. R., Yang, J., Visscher, P. M., & Robinson, M. R. (2018). Improving genetic prediction by leveraging genetic correlations among human diseases and traits. *Nature Communications*, 9(1), 989. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02769-6>
- Maj, M. (2005). “Psychiatric comorbidity”: an artefact of current diagnostic systems? *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186, 182–184. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.3.182>
- Majumder, M. A., Guerrini, C. J., & McGuire, A. L. (2021). Direct-to-Consumer Genetic Testing: Value and Risk. *Annual Review of Medicine*, 72, 151–166. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-114727>
- Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., & Berk, M. (2012). The science and practice of lithium therapy. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(3), 192–211. <https://doi.org/10.1177/0004867412437346>
- Mallard, T. T., & Sanchez-Roige, S. (2021). Dimensional Phenotypes in Psychiatric Genetics: Lessons from Genome-Wide Association Studies of Alcohol Use Phenotypes. *Complex Psychiatry*, 7(3–4), 45–48. <https://doi.org/10.1159/000518863>
- Mallard, T. T., Savage, J. E., Johnson, E. C., Huang, Y., Edwards, A. C., Hottenga, J. J., Grotzinger, A. D., Gustavson, D. E., Jennings,

- M. v., Anokhin, A., Dick, D. M., Edenberg, H. J., Kramer, J. R., Lai, D., Meyers, J. L., Pandey, A. K., Harden, K. P., Nivard, M. G., de Geus, E. J. C., ... Sanchez-Roige, S. (2022). Item-Level Genome-Wide Association Study of the Alcohol Use Disorders Identification Test in Three Population-Based Cohorts. *American Journal of Psychiatry*, *179*(1), 58–70. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20091390>
- Manuck, S. B., & McCaffery, J. M. (2014). Gene-environment interaction. *Annual Review of Psychology*, *65*, 41–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115100>
- Marees, A. T., Smit, D. J. A., Ong, J., Macgregor, S., An, J., Denys, D., Vorspan, F., Brink, W. van den, & Derks, E. M. (2019). *Potential influence of socioeconomic status on genetic correlations between alcohol consumption measures and mental health.*
- Marshall, C., Howrigan, D., & Merico, D. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet*, *49*(1), 27–35.
- Martin, A. K., & Mowry, B. (2016). Increased rare duplication burden genomewide in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychological Medicine*, *46*(3), 469–476. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001701>
- Martin, A. R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B. M., & Daly, M. J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nature Genetics*, *51*(4), 584–591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
- Martin, M. v., Mirnics, K., Nisenbaum, L. K., & Vawter, M. P. (2015). Olanzapine Reversed Brain Gene Expression Changes Induced by Phencyclidine Treatment in Non-Human Primates. *Molecular Neuropsychiatry*, *1*(2), 82–93. <https://doi.org/10.1159/000430786>
- Matthew, D. B. (2019). Two Threats to Precision Medicine Equity. *Ethnicity & Disease*, *29*(Suppl 3), 629–640. <https://doi.org/10.18865/ed.29.S3.629>

- McCarthy, S., Das, S., Kretzschmar, W., Delaneau, O., Wood, A. R., Teumer, A., Kang, H. M., Fuchsberger, C., Danecek, P., Sharp, K., Luo, Y., Sidore, C., Kwong, A., Timpson, N., Koskinen, S., Vrieze, S., Scott, L. J., Zhang, H., Mahajan, A., ... Haplotype Reference Consortium. (2016). A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics*, *48*(10), 1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
- McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J. A. S., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R., Morrow, B. E., Scambler, P. J., & Bassett, A. S. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, *1*, 15071. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>
- McElroy, E., Belsky, J., Carragher, N., Fearon, P., & Patalay, P. (2018). Developmental stability of general and specific factors of psychopathology from early childhood to adolescence: dynamic mutualism or p-differentiation? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *59*(6), 667–675. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12849>
- Meerman, J. J., ter Hark, S. E., Janzing, J. G. E., & Coenen, M. J. H. (2022). The Potential of Polygenic Risk Scores to Predict Antidepressant Treatment Response in Major Depression: A Systematic Review. *Journal of Affective Disorders*, *304*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.015>
- Meier, S. M., Agerbo, E., Maier, R., Pedersen, C. B., Lang, M., Grove, J., Hollegaard, M. v., Demontis, D., Trabjerg, B. B., Hjorthøj, C., Ripke, S., Degenhardt, F., Nöthen, M. M., Rujescu, D., Maier, W., Werge, T., Mors, O., Hougaard, D. M., Børglum, A. D., ... Mattheisen, M. (2016). High loading of polygenic risk in cases with chronic schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *21*(7), 969–974. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.130>
- Meier, S. M., Kähler, A. K., Bergen, S. E., Sullivan, P. F., Hultman, C. M., & Mattheisen, M. (2020). Chronicity and Sex Affect Genetic Risk Prediction in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *11*(June), 9–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00313>

- Michellini, G., Palumbo, I. M., DeYoung, C. G., Latzman, R. D., & Kotov, R. (2021). Linking RDoC and HiTOP: A new interface for advancing psychiatric nosology and neuroscience. *Clinical Psychology Review*, 86, 102025. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102025>
- Mijovic, A., & MacCabe, J. H. (2020). Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of Hematology*, 99(11), 2477–2482. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04215-y>
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-Analysis of Cytokine Alterations in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biological Psychiatry*, 70(7), 663–671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>. Meta-Analysis
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018a). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of bipolar disorder and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 234, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.005>
- Mistry, S., Harrison, J. R., Smith, D. J., Escott-Price, V., & Zammit, S. (2018b). The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophrenia Research*, 197, 2–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.037>
- Moldovan, R., Pinteá, S., & Austin, J. (2017). The Efficacy of Genetic Counseling for Psychiatric Disorders: a Meta-Analysis. *Journal of Genetic Counseling*, 26(6), 1341–1347. <https://doi.org/10.1007/s10897-017-0113-8>
- Möller, H.-J., Seemüller, F., Schennach-Wolff, R., Stübner, S., Rütger, E., & Grohmann, R. (2014). History, background, concepts and current use of comedication and polypharmacy in psychiatry. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(7), 983–996. <https://doi.org/10.1017/S1461145713000837>

- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., di Forti, M., Handley, R., Heggul, N., Miorelli, A., Navari, S., Papadopoulos, A. S., Aitchison, K. J., Morgan, C., Murray, R. M., Dazzan, P., & Pariante, C. M. (2011). Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(12), 1677–1684. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06745>
- Morales, J., Welter, D., Bowler, E. H., Cerezo, M., Harris, L. W., McMahon, A. C., Hall, P., Junkins, H. A., Milano, A., Hastings, E., Malangone, C., Buniello, A., Burdett, T., Flicek, P., Parkinson, H., Cunningham, F., Hindorff, L. A., & MacArthur, J. A. L. (2018). A standardized framework for representation of ancestry data in genomics studies, with application to the NHGRI-EBI GWAS Catalog. *Genome Biology*, 19(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1396-2>
- Mullins, N., Bigdeli, T. B., Børglum, A. D., Coleman, J. R. I., Demontis, D., Mehta, D., Power, R. A., Ripke, S., Stahl, E. A., Starnawska, A., Anjorin, A., M.R.C.Psych, Corvin, A., Sanders, A. R., Forstner, A. J., Reif, A., Koller, A. C., Świątkowska, B., Baune, B. T., ... Lewis, C. M. (2019). GWAS of Suicide Attempt in Psychiatric Disorders and Association With Major Depression Polygenic Risk Scores. *The American Journal of Psychiatry*, 176(8), 651–660. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18080957>
- Murray, G. K., Lin, T., Austin, J., McGrath, J. J., Hickie, I. B., & Wray, N. R. (2021). Could Polygenic Risk Scores Be Useful in Psychiatry?: A Review. *JAMA Psychiatry*, 78(2), 210–219. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3042>
- Naj, A. C. (2019). Genotype Imputation in Genome-Wide Association Studies. *Curr Protoc Hum Genet*, 102(1), e84.
- Nelson, M. R., Tipney, H., Painter, J. L., Shen, J., Nicoletti, P., Shen, Y., Floratos, A., Sham, P. C., Li, M. J., Wang, J., Cardon, L. R., Whittaker, J. C., & Sanseau, P. (2015). The support of human

- genetic evidence for approved drug indications. *Nature Genetics*, 47(8), 856–860. <https://doi.org/10.1038/ng.3314>
- Neumann, A., Pappa, I., Lahey, B. B., Verhulst, F. C., Medina-Gomez, C., Jaddoe, V. W., Bakermans-Kranenburg, M. J., Moffitt, T. E., van IJzendoorn, M. H., & Tiemeier, H. (2016). Single Nucleotide Polymorphism Heritability of a General Psychopathology Factor in Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(12), 1038-1045.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.09.498>
- Ni, G., Zeng, J., Revez, J. A., Wang, Y., Zheng, Z., Ge, T., Restuadi, R., Kiewa, J., Nyholt, D. R., Coleman, J. R. I., Smoller, J. W., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Yang, J., Visscher, P. M., & Wray, N. R. (2021). A Comparison of Ten Polygenic Score Methods for Psychiatric Disorders Applied Across Multiple Cohorts. *Biological Psychiatry*, 90(9), 611–620. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.018>
- Nievergelt, C. M., Maihofer, A. X., Klengel, T., Atkinson, E. G., Chen, C.-Y., Choi, K. W., Coleman, J. R. I., Dalvie, S., Duncan, L. E., Gelernter, J., Levey, D. F., Logue, M. W., Polimanti, R., Provost, A. C., Ratanatharathorn, A., Stein, M. B., Torres, K., Aiello, A. E., Almli, L. M., ... Koenen, K. C. (2019). International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nature Communications*, 10(1), 4558. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12576-w>
- Nordsletten, A. E., Larsson, H., Crowley, J. J., Almqvist, C., Lichtenstein, P., & Mataix-Cols, D. (2016). Patterns of Nonrandom Mating Within and Across 11 Major Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry*, 73(4), 354–361. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3192>
- Nowak, I., Sabariego, C., Świtaj, P., & Anczewska, M. (2016). Disability and recovery in schizophrenia: a systematic review of

- cognitive behavioral therapy interventions. *BMC Psychiatry*, *16*, 228. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0912-8>
- Nucifora, F. C., Mihaljevic, M., Lee, B. J., & Sawa, A. (2017). Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*, *14*(3), 750–761. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0552-9>
- Nurnberger Jr, J. I., Austin, J., Berrettini, W. H., Besterman, A. D., DeLisi, L. E., Grice, D. E., Kennedy, J. L., Moreno-De-Luca, D., Potash, J. B., Ross, D. A., Schulze, T. G., & Zai, G. (2018). What Should a Psychiatrist Know About Genetics? Review and Recommendations From the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatry*, *80*(1), 17nr12046. <https://doi.org/10.4088/JCP.17nr12046>
- O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2016). The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nature Medicine*, *22*(11), 1214–1219. <https://doi.org/10.1038/nm.4196>
- Okhuijsen-Pfeifer, C., van der Horst, M. Z., Bousman, C. A., Lin, B., van Eijk, K. R., Ripke, S., Ayhan, Y., Babaoglu, M. O., Bak, M., Alink, W., van Beek, H., Beld, E., Bouhuis, A., Edlinger, M., Erdogan, I. M., Ertuğrul, A., Yoca, G., Everall, I. P., Görlitz, T., ... Luykx, J. J. (2022). Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01884-3>
- Owen, M. J. (2015). *Psychotic Disorders and the Neurodevelopmental Continuum*.
- Owen, M. J., & Donovan, M. C. O. (2017). Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum : evidence from genomics. *World Psychiatry*, *16*(3), 227–235. <https://doi.org/10.1002/wps.20440>
- Owen, M. J., & Williams, N. M. (2021). Explaining the missing heritability of psychiatric disorders. *World Psychiatry: Official*

- Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 20(2), 294–295. <https://doi.org/10.1002/wps.20870>
- Padmanabhan, J. L., Shah, J. L., Tandon, N., & Keshavan, M. S. (2017). The “polyenviromic risk score”: Aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects. *Schizophrenia Research*, 181, 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.014>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
- Pain, O., Glanville, K. P., Hagenaaars, S. P., Selzam, S., Fürtjes, A. E., Gaspar, H. A., Coleman, J. R. I., Rimfeld, K., Breen, G., Plomin, R., Folkersen, L., & Lewis, C. M. (2021). Evaluation of polygenic prediction methodology within a reference-standardized framework. *PLoS Genetics*, 17(5), e1009021.
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N., Legge, S. E., Bishop, S., Cameron, D., Hamshere, M. L., Han, J., Hubbard, L., Lynham, A., Mantripragada, K., Rees, E., MacCabe, J. H., McCarroll, S. A., Baune, B. T., Breen, G., ... Walters, J. T. R. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics*, 50(3), 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
- Pardiñas, A. F., Smart, S. E., Willcocks, I. R., Holmans, P. A., Dennison, C. A., Lynham, A. J., Legge, S. E., Baune, B. T., Bigdeli, T. B., Cairns, M. J., Corvin, A., Fanous, A. H., Frank, J., Kelly, B., McQuillin, A., Melle, I., Mortensen, P. B., Mowry, B. J., Pato, C. N., ... Vázquez-Bourgon, J. (2022). Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association

- of Common Genetic Variants with Treatment Resistance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 79(3), 260–269. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3799>
- Perkins, D. O., Olde Loohuis, L., Barbee, J., Ford, J., Jeffries, C. D., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., Seidman, L. J., Tsuang, M., Walker, E. F., & Woods, S. W. (2020). Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *The American Journal of Psychiatry*, 177(2), 155–163. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18060721>
- Peterson, B. S. (2019). Editorial: Common factors in the art of healing. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 60(9), 927–929. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13108>
- Peterson, R. E., Kuchenbaecker, K., Walters, R. K., Chen, C.-Y., Popejoy, A. B., Periyasamy, S., Lam, M., Iyegbe, C., Strawbridge, R. J., Brick, L., Carey, C. E., Martin, A. R., Meyers, J. L., Su, J., Chen, J., Edwards, A. C., Kalungi, A., Koen, N., Majara, L., ... Duncan, L. E. (2019). Genome-wide Association Studies in Ancestrally Diverse Populations: Opportunities, Methods, Pitfalls, and Recommendations. *Cell*, 179(3), 589–603. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.051>
- Pettersson, E., Larsson, H., & Lichtenstein, P. (2015). *Common psychiatric disorders share the same genetic origin: a multivariate sibling study of the Swedish population*. *June*, 1–5. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.116>
- Plana-Ripoll, O., Pedersen, C. B., Holtz, Y., Benros, M. E., Dalsgaard, S., De Jonge, P., Fan, C. C., Degenhardt, L., Ganna, A., Greve, A. N., Gunn, J., Iburg, K. M., Kessing, L. V., Lee, B. K., Lim, C. C. W., Mors, O., Nordentoft, M., Prior, A., Roest, A. M., ... McGrath, J. J. (2019). Exploring Comorbidity Within Mental Disorders among a Danish National Population. *JAMA Psychiatry*, 76(3), 259–270. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3658>

- Plomin, R., DeFries, J. C., & Loehlin, J. C. (1977). Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin*, *84*(2), 309–322.
- Plomin, R., & von Stumm, S. (2022). Polygenic scores: prediction versus explanation. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), 49–52. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01348-y>
- Polderman, T. J. C., Benyamin, B., de Leeuw, C. A., Sullivan, P. F., van Bochoven, A., Visscher, P. M., & Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nature Genetics*, *47*(7), 702–709. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. (2021). Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. *Nature Medicine*, *27*(11), 1876–1884. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01549-6>
- Popejoy, A. B., & Fullerton, S. M. (2016). Genomics is failing on diversity. *Nature*, *538*(7624), 161–164. <https://doi.org/10.1038/538161a>
- Power, R. A., Steinberg, S., Bjornsdottir, G., Rietveld, C. A., Abdellaoui, A., Nivard, M. M., Johannesson, M., Galesloot, T. E., Hottenga, J. J., Willemsen, G., Cesarini, D., Benjamin, D. J., Magnusson, P. K. E., Ullén, F., Tiemeier, H., Hofman, A., van Rooij, F. J. A., Walters, G. B., Sigurdsson, E., ... Stefansson, K. (2015). Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 953–955. <https://doi.org/10.1038/nn.4040>
- Pries, L.-K., Lage-Castellanos, A., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A. L., Akdede, B., Binbay, T., Altinyazar, V., Yalinçetin, B., Gümüş-Akay, G., Cihan, B., Soygür, H., Ulaş, H., Cankurtaran, E. Ş., Kaymak, S. U., Mihaljevic, M. M., Petrovic, S. A., ... Guloksuz, S. (2019). Estimating Exposome Score for Schizophrenia Using Predictive Modeling Approach in Two Independent Samples: The Results From the EUGEI Study.

Schizophrenia Bulletin, 45(5), 960–965.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbz054>

- Pulver, A. E., Nestadt, G., Goldberg, R., Shprintzen, R. J., Lamacz, M., Wolyniec, P. S., Morrow, B., Karayiorgou, M., Antonarakis, S. E., & Housman, D. (1994). Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis*, 182(8), 476–478.
- Purcell, S. M., Moran, J. L., Fromer, M., Ruderfer, D., Solovieff, N., Roussos, P., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Bergen, S. E., Kähler, A., Duncan, L., Stahl, E., Genovese, G., Fernández, E., Collins, M. O., Komiyama, N. H., Choudhary, J. S., Magnusson, P. K. E., Banks, E., ... Sklar, P. (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506(7487), 185–190. <https://doi.org/10.1038/nature12975>
- Purves, K. L., Coleman, J. R. I., Meier, S. M., Rayner, C., Davis, K. A. S., Cheesman, R., Bækvad-Hansen, M., Børghlum, A. D., Wan Cho, S., Jürgen Deckert, J., Gaspar, H. A., Bybjerg-Grauholm, J., Htetema, J. M., Hotopf, M., Hougaard, D., Hübel, C., Kan, C., McIntosh, A. M., Mors, O., ... Eley, T. C. (2020). A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 25(12), 3292–3303. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0559-1>
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Guilliams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D., & Pirmohamed, M. (2019). Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 18(1), 41–58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
- Rampino, A., Taurisano, P., Fanelli, G., Attrotto, M., Torretta, S., Antonucci, L. A., Miccolis, G., Pergola, G., Ursini, G., Maddalena, G., Romano, R., Masellis, R., di Carlo, P., Pignataro, P., Blasi, G., & Bertolino, A. (2017). A Polygenic Risk Score of glutamatergic SNPs associated with schizophrenia predicts attentional behavior and related brain activity in healthy humans.

- European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(9), 928–939. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.005>
- Reay, W. R., & Cairns, M. J. (2021). Advancing the use of genome-wide association studies for drug repurposing. *Nature Reviews. Genetics*, 22(10), 658–671. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00387-z>
- Ren, F.-F., & Guo, R.-J. (2020). Public Mental Health in Post-COVID-19 Era. *Psychiatria Danubina*, 32(2), 251–255. <https://doi.org/10.24869/psyd.2020.251>
- Rodríguez-lópez, J., Flórez, G., Blanco, V., Pereiro, C., Fernández, M., Fariñas, E., Estévez, V., Gómez-trigo, J., Calvo, R., Sáiz, P., Osorio, J., Carrera, I., José, M., Matalobos, M., Pomares, J., Longo, M. J., Álvarez, S., Martín, C., Lorenzo, Á., ... Riera, L. (2018). Genome wide analysis of rare copy number variations in alcohol abuse or dependence. *Journal of Psychiatric Research*, 103, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.06.001>
- Romer, A. L., Elliott, M. L., Knodt, A. R., Sison, M. L., Ireland, D., Houts, R., Ramrakha, S., Poulton, R., Keenan, R., Melzer, T. R., Moffitt, T. E., Caspi, A., & Hariri, A. R. (2021). Pervasively Thinner Neocortex as a Transdiagnostic Feature of General Psychopathology. *The American Journal of Psychiatry*, 178(2), 174–182. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19090934>
- Saarinen, A., Lyytikäinen, L.-P., Hietala, J., Dobewall, H., Lavonius, V., Raitakari, O., Kähönen, M., Sormunen, E., Lehtimäki, T., & Keltikangas-Järvinen, L. (2022). Magical thinking in individuals with high polygenic risk for schizophrenia but no non-affective psychoses—a general population study. *Molecular Psychiatry*, 10.1038/s4.
- Sanchez-Roige, S., Palmer, A. A., & Clarke, T.-K. (2020). Recent Efforts to Dissect the Genetic Basis of Alcohol Use and Abuse. *Biological Psychiatry*, 87(7), 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.09.011>

- Sanchez-Roige, S., Palmer, A. A., Fontanillas, P., Elson, S. L., 23andMe Research Team, the S. U. D. W. G. of the P. G. C., Adams, M. J., Howard, D. M., Edenberg, H. J., Davies, G., Crist, R. C., Deary, I. J., McIntosh, A. M., & Clarke, T.-K. (2019). Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Two Population-Based Cohorts. *The American Journal of Psychiatry*, *176*(2), 107–118. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040369>
- Schaefer, G. B., Mendelsohn, N. J., & Professional Practice and Guidelines Committee. (2013). Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *15*(5), 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>. Biological
- Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., & Falkai, P. (2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *8*, 19. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00019>
- Schubert, K. O., Thalamuthu, A., Amare, A. T., Frank, J., Streit, F., Adl, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardau, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A. K., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Biernacka, J. M., Birner, A., Marie-Claire, C., ... Baune, B. T. (2021). Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 606. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01702-2>
- Segura, A. G., Mezquida, G., Martínez-Pinteño, A., Gassó, P., Rodríguez, N., Moreno-Izco, L., Amoretti, S., Bioque, M., Lobo, A., González-Pinto, A., García-Alcon, A., Roldán-Bejarano, A., Vieta, E., de la Serna, E., Toll, A., Cuesta, M. J., Mas, S., Bernardo, M., & PEPs Group. (2022). Link between cognitive

- polygenic risk scores and clinical progression after a first-psychotic episode. *Psychological Medicine*, 1–14. <https://doi.org/10.1017/S0033291722001544>
- Sekar, A., Bialas, A. R., De Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Doren, V. Van, Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Consortium, S. W. G. of the P. G., Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & Mccarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183. <https://doi.org/10.1038/nature16549>.Schizophrenia
- Selzam, S., Coleman, J. R. I., Caspi, A., Moffitt, T. E., & Plomin, R. (2018). A polygenic p factor for major psychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 8(1), 205. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0217-4>
- Shih, R. A., Belmonte, P. L., & Zandi, P. P. (2004). A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 16(4), 260–283. <https://doi.org/10.1080/09540260400014401>
- Shorter, E. (2015). The history of nosology and the rise of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 59–67.
- Sigström, R., Kowalec, K., Jonsson, L., Clements, C. C., Karlsson, R., Nordenskjöld, A., Pålsson, E., Sullivan, P. F., & Landén, M. (2022). Association Between Polygenic Risk Scores and Outcome of ECT. *The American Journal of Psychiatry*, 179(11), 844–852. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.22010045>
- Singh, T., Kurki, M. I., Curtis, D., Purcell, S. M., & Crooks, L. (2016). Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci*, 19(4), 571–577. <https://doi.org/10.1038/nn.4267>.Rare
- Singh, T., Poterba, T., Curtis, D., Akil, H., al Eissa, M., Barchas, J. D., Bass, N., Bigdeli, T. B., Breen, G., Bromet, E. J., Buckley, P. F.,

- Bunney, W. E., Bybjerg-Grauholm, J., Byerley, W. F., Chapman, S. B., Chen, W. J., Churchhouse, C., Craddock, N., Cusick, C. M., ... Daly, M. J. (2022). Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature*, *604*(7906), 509–516. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>
- Siskind, D., Orr, S., Sinha, S., Yu, O., Brijball, B., Warren, N., MacCabe, J. H., Smart, S. E., & Kisely, S. (2022). Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *220*(3), 115–120.
- Smart, S. E., Keępińska, A. P., Murray, R. M., & Maccabe, J. H. (2021). Predictors of treatment resistant schizophrenia: A systematic review of prospective observational studies. *Psychological Medicine*, *51*(1), 44–53. <https://doi.org/10.1017/S0033291719002083>
- Smit, A. K., Allen, M., Beswick, B., Butow, P., Dawkins, H., Dobbins, S. J., Dunlop, K. L., Espinoza, D., Fenton, G., Kanetsky, P. A., Keogh, L., Kimlin, M. G., Kirk, J., Law, M. H., Lo, S., Low, C., Mann, G. J., Reyes-Marcelino, G., Morton, R. L., ... Cust, A. E. (2021). Impact of personal genomic risk information on melanoma prevention behaviors and psychological outcomes: a randomized controlled trial. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *23*(12), 2394–2403. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01292-w>
- Smith, G. T., Atkinson, E. A., Davis, H. A., Riley, E. N., & Oltmanns, J. R. (2020). The General Factor of Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *16*, 75–98. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-071119-115848>
- Smoller, J. W. (2019). Psychiatric Genetics Begins to Find Its Footing. *The American Journal of Psychiatry*, *176*(8), 609–614. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060643>
- Smoller, J. W., Andreassen, O. A., Kendler, K. S., Edenberg, H. J., Faraone, S. v., & Glatt, S. J. (2017). Psychiatric genetics and the

- structure of psychopathology. *Molecular Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
- Solovieff, N., Cotsapas, C., Lee, P. H., Purcell, S. M., & Smoller, J. W. (2013). Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nature Reviews. Genetics*, *14*(7), 483–495.
<https://doi.org/10.1038/nrg3461>
- Song, S., Jiang, W., Hou, L., & Zhao, H. (2020). Leveraging effect size distributions to improve polygenic risk scores derived from summary statistics of genome-wide association studies. *PLoS Computational Biology*, *16*(2), 1–18.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007565>
- Southward, M. W., Cheavens, J. S., & Coccaro, E. F. (2022). Defining the p-factor: an empirical test of five leading theories. *Psychological Medicine*, 1–12.
<https://doi.org/10.1017/S0033291722001635>
- Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M., & Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in Molecular Medicine*, *7*(5), 201–204. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)01986-4](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)01986-4)
- Sprooten, E., Franke, B., & Greven, C. U. (2022). The P-factor and its genomic and neural equivalents: an integrated perspective. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), 38–48.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01031-2>
- Sprooten, E., Rasgon, A., Goodman, M., Carlin, A., Leibu, E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2017). Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: Meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 1846–1864. <https://doi.org/10.1002/hbm.23486>
- Srivastava, S., Love-Nichols, J. A., Dies, K. A., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., Chung, W. K., Firth, H. v, Frazier, T., Hansen, R. L., Prock, L., Brunner, H., Hoang, N., Scherer, S. W., Sahin, M., Miller, D. T., & NDD Exome Scoping Review Work Group. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for

- individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 21(11), 2413–2421. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetsky, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51(5), 793–803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>
- Stanghellini, G. (2013). Psychopathology: re-humanizing psychiatry. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(6), 436–437. <https://doi.org/10.1111/acps.12091>
- Steel, Z., Marnane, C., Iranpour, C., Chey, T., Jackson, J. W., Patel, V., & Silove, D. (2014). The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 476–493. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu038>
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., Werge, T., Pietiläinen, O. P. H., Mors, O., Mortensen, P. B., Sigurdsson, E., Gustafsson, O., Nyegaard, M., Tuulio-Henriksson, A., Ingason, A., Hansen, T., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., Paunio, T., ... Collier, D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
- Stein, D. J., Lund, C., & Nesse, R. M. (2013). Classification systems in psychiatry: diagnosis and global mental health in the era of DSM-5 and ICD-11. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(5), 493–497. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283642dfd>

- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-Genetic Factors in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børghlum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. v., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., Daly, M., Gill, M., Kelsoe, J., Koenen, K., Levinson, D., ... Sklar, P. (2018). Psychiatric genomics: An update and an Agenda. *American Journal of Psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Takeuchi, H., Siu, C., Remington, G., Fervaha, G., Zipursky, R. B., Foussias, G., & Agid, O. (2019). Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(6), 1036–1042. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0278-3>
- Talarico, F., Costa, G. O., Ota, V. K., Santoro, M. L., Noto, C., Gadelha, A., Bressan, R., Azevedo, H., & Belangero, S. I. (2022). Systems-Level Analysis of Genetic Variants Reveals Functional and Spatiotemporal Context in Treatment-resistant Schizophrenia. *Mol Neurobiol*, 59(5), 3170–3182.
- Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet*, 20(8), 467–484.
- Tang, K. L., Antshel, K. M., Fremont, W. P., & Kates, W. R. (2015). Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 36(8), 639–650. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000210>
- Tansey, K. E., Rees, E., Linden, D. E., Ripke, S., Chambert, K. D., Moran, J. L., McCarroll, S. A., Holmans, P., Kirov, G., Walters, J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2016). Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Molecular*

- Psychiatry*, 21(8), 1085–1089.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.143>
- Taylor, C., Crosby, I., Yip, V., Maguire, P., Pirmohamed, M., & Turner, R. M. (2020). A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes*, 11(11).
<https://doi.org/10.3390/genes11111295>
- Taylor, D. M., Young, C., & Paton, C. (2003). Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry*, 64(1), 30–34.
- The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43(10), 969–976.
- Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching, C. R. K., Salminen, L. E., Thomopoulos, S. I., Bright, J., Baune, B. T., Bertolín, S., Bralten, J., Bruin, W. B., Bülow, R., Chen, J., Chye, Y., Dannlowski, U., de Kovel, C. G. F., Donohoe, G., Eyster, L. T., Faraone, S. v., Favre, P., ... Zelman, V. (2020). ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Translational Psychiatry*, 10(1), 100. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0705-1>
- Tighe, S. K., Mahon, P. B., & Potash, J. B. (2011). Predictors of lithium response in bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2(3), 209–226.
<https://doi.org/10.1177/2040622311399173>
- Tishkoff, S. A., & Verrelli, B. C. (2003). Patterns of human genetic diversity: implications for human evolutionary history and disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 4, 293–340.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110226>
- Torkamani, A., Wineinger, N. E., & Topol, E. J. (2018). The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nature Reviews*

- Genetics*, 19(9), 581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>
- Tourjman, V., Kouassi, É., Koué, M. È., Rocchetti, M., Fortin-Fournier, S., Fusar-Poli, P., & Potvin, S. (2013). Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 151(1–3), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.011>
- Trubetskoy, V., Pardiñas, A. F., Qi, T., Panagiotaropoulou, G., Awasthi, S., Bigdeli, T. B., Bryois, J., Chen, C.-Y., Dennison, C. A., Hall, L. S., Lam, M., Watanabe, K., Frei, O., Ge, T., Harwood, J. C., Koopmans, F., Magnusson, S., Richards, A. L., Sidorenko, J., ... ; S. W. G. of the P. G. C. (2022). Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*, 604(7906), 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
- Turley, P., Meyer, M. N., Wang, N., Cesarini, D., Hammonds, E., Martin, A. R., Neale, B. M., Rehm, H. L., Wilkins-Haug, L., Benjamin, D. J., Hyman, S., Laibson, D., & Visscher, P. M. (2021). Problems with Using Polygenic Scores to Select Embryos. *The New England Journal of Medicine*, 385(1), 78–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2105065>
- Turley, P., Walters, R. K., Maghzian, O., Okbay, A., Lee, J. J., Fontana, M. A., Nguyen-Viet, T. A., Wedow, R., Zacher, M., Furlotte, N. A., 23andMe Research Team, Social Science Genetic Association Consortium, Magnusson, P., Oskarsson, S., Johannesson, M., Visscher, P. M., Laibson, D., Cesarini, D., Neale, B. M., & Benjamin, D. J. (2018). Multi-trait analysis of genome-wide association summary statistics using MTAG. *Nature Genetics*, 50(2), 229–237. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0009-4>
- Uher, R. (2014). Gene-environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 48. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00048>
- Van, L., Boot, E., & Bassett, A. S. (2017). Update on the 22q11.2 deletion syndrome and its relevance to schizophrenia. *Current*

- Opinion in Psychiatry*, 30(3), 191–196.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000324>
- van Loo, H. M., & Romeijn, J.-W. (2015). Psychiatric comorbidity: fact or artifact? *Theoretical Medicine and Bioethics*, 36(1), 41–60.
<https://doi.org/10.1007/s11017-015-9321-0>
- van Os, J., Linscott, R. J., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195.
<https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- van Westrhenen, R., Aitchison, K. J., Ingelman-Sundberg, M., & Jukić, M. M. (2020). Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Frontiers in Psychiatry*, 11, 94.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00094>
- Vassos, E., di Forti, M., Coleman, J., Iyegbe, C., Prata, D., Euesden, J., O'Reilly, P., Curtis, C., Kolliakou, A., Patel, H., Newhouse, S., Traylor, M., Ajnakina, O., Mondelli, V., Marques, T. R., Gardner-Sood, P., Aitchison, K. J., Powell, J., Atakan, Z., ... Breen, G. (2017). An Examination of Polygenic Score Risk Prediction in Individuals With First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry*, 81(6), 470–477.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.028>
- Vassos, E., Sham, P., Kempton, M., Trotta, A., Stilo, S. A., Gayer-Anderson, C., di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Morgan, C. (2020). The Maudsley environmental risk score for psychosis. *Psychological Medicine*, 50(13), 2213–2220.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719002319>
- Vigo, D., Thornicroft, G., & Atun, R. (2016). Estimating the true global burden of mental illness. *The Lancet. Psychiatry*, 3(2), 171–178.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00505-2)

- Vindegard, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*, *89*, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
- Visscher, P. M., Hill, W. G., & Wray, N. R. (2008). Heritability in the genomics era--concepts and misconceptions. *Nature Reviews. Genetics*, *9*(4), 255–266. <https://doi.org/10.1038/nrg2322>
- Wakefield, J. C. (2016). Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annual Review of Clinical Psychology*, *12*, 105–132. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112800>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *72*(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Walters, R. K., Polimanti, R., Johnson, E. C., McClintick, J. N., Adams, M. J., Adkins, A. E., Aliev, F., Bacanu, S.-A., Batzler, A., Bertelsen, S., Biernacka, J. M., Bigdeli, T. B., Chen, L.-S., Clarke, T.-K., Chou, Y.-L., Degenhardt, F., Docherty, A. R., Edwards, A. C., Fontanillas, P., ... Agrawal, A. (2018). Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *21*(12), 1656–1669. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0275-1>
- Wand, H., Lambert, S. A., Tamburro, C., Iacocca, M. A., O’Sullivan, J. W., Sillari, C., Kullo, I. J., Rowley, R., Dron, J. S., Brockman, D., Venner, E., McCarthy, M. I., Antoniou, A. C., Easton, D. F., Hegele, R. A., Khera, A. v., Chatterjee, N., Kooperberg, C., Edwards, K., ... Wojcik, G. L. (2021). Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*, *591*(7849), 211–219. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03243-6>
- Wang, C., Liu, B., Zhang, X., Cui, Y., Yu, C., & Jiang, T. (2018). Multilocus genetic profile in dopaminergic pathway modulates

- the striatum and working memory. *Scientific Reports*, 8(1), 5372. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23191-y>
- Wang, Y., Guo, J., Ni, G., Yang, J., Visscher, P. M., & Yengo, L. (2020). Theoretical and empirical quantification of the accuracy of polygenic scores in ancestry divergent populations. *Nature Communications*, 11(1), 3865. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17719-y>
- Wasserman, D., Carli, V., Iosue, M., Javed, A., & Herrman, H. (2021). Suicide prevention in psychiatric patients. *Asia-Pacific Psychiatry: Official Journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, 13(3), e12450. <https://doi.org/10.1111/appy.12450>
- Watson, H. J., Yilmaz, Z., Thornton, L. M., Hübel, C., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., Bryois, J., Hinney, A., Leppä, V. M., Mattheisen, M., Medland, S. E., Ripke, S., Yao, S., Giusti-Rodríguez, P., Hanscombe, K. B., Purves, K. L., Adan, R. A. H., Alfredsson, L., Ando, T., ... Bulik, C. M. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics*, 51(8), 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
- Werner, M. C. F., Wirgenes, K. V., Haram, M., Bettella, F., Lunding, S. H., Rødevand, L., Hjell, G., Agartz, I., Djurovic, S., Melle, I., Andreassen, O. A., & Steen, N. E. (2020). Indicated association between polygenic risk score and treatment-resistance in a naturalistic sample of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 218, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.006>
- Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R., & Klein, T. E. (2021). An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 110(3), 563–572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine.

- Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(4), 414–417.
<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- Wimberley, T., Gasse, C., Meier, S. M., Agerbo, E., MacCabe, J. H., & Horsdal, H. T. (2017). Polygenic risk score for schizophrenia and treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 1064–1069. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx007>
- Wootton, R. E., Jones, H. J., & Sallis, H. M. (2022). Mendelian randomisation for psychiatry: how does it work, and what can it tell us? *Molecular Psychiatry*, 27(1), 53–57. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01173-3>
- Wray, N. R., Lee, S. H., & Kendler, K. S. (2012). Impact of diagnostic misclassification on estimation of genetic correlations using genome-wide genotypes. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 20(6), 668–674. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.257>
- Wray, N. R., Lee, S. H., Mehta, D., Vinkhuyzen, A. A. E., Dudbridge, F., & Middeldorp, C. M. (2014). Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 55(10), 1068–1087. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12295>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S.-A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Yang, J., Zeng, J., Goddard, M. E., Wray, N. R., & Visscher, P. M. (2017). Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet*, 49(9), 1304–1310.

- Zahedi, A. S., Akbarzadeh, M., Sedaghati-Khayat, B., Seyedhamzehzadeh, A., & Daneshpour, M. S. (2021). GCKR common functional polymorphisms are associated with metabolic syndrome and its components: a 10-year retrospective cohort study in Iranian adults. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *13*(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00637-4>
- Zeng, J., Xue, A., Jiang, L., Lloyd-Jones, L. R., Wu, Y., Wang, H., Zheng, Z., Yengo, L., Kemper, K. E., Goddard, M. E., Wray, N. R., Visscher, P. M., & Yang, J. (2021). Widespread signatures of natural selection across human complex traits and functional genomic categories. *Nature Communications*, *12*(1), 1164. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21446-3>
- Zhang, J.-P., Robinson, D., Yu, J., Gallego, J., Fleischhacker, W., Kahn, R. S., Crespo-Facorro, B., Vazquez-Bourgon, J., Kane, J. M., Malhotra, A. K., & Lencz, T. (2019). Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First Episode Psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *176*(1), 21–28.
- Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Zhao, Y.-L., & Yang, Y.-G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current Diabetes Reports*, *14*(5), 486. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0486-0>
- Zheng, J., Erzurumluoglu, A. M., Elsworth, B. L., Kemp, J. P., Howe, L., Haycock, P. C., Hemani, G., Tansey, K., Laurin, C., Early Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Eczema Consortium, Pourcain, B. S., Warrington, N. M., Finucane, H. K., Price, A. L., Bulik-Sullivan, B. K., Anttila, V., Paternoster, L., Gaunt, T. R., Evans, D. M., & Neale, B. M. (2017). LD Hub: a centralized database and web interface to perform LD score regression that maximizes the potential of summary level GWAS data for SNP heritability and genetic correlation analysis. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *33*(2), 272–279. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw613>
- Zheutlin, A. B., Dennis, J., Karlsson Linnér, R., Moscati, A., Restrepo, N., Straub, P., Ruderfer, D., Castro, V. M., Chen, C.-Y., Ge, T.,

- Huckins, L. M., Charney, A., Kirchner, H. L., Stahl, E. A., Chabris, C. F., Davis, L. K., & Smoller, J. W. (2019). Penetrance and Pleiotropy of Polygenic Risk Scores for Schizophrenia in 106,160 Patients Across Four Health Care Systems. *The American Journal of Psychiatry*, *176*(10), 846–855. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091085>
- Zhou, H., Sealock, J. M., Sanchez-Roige, S., Clarke, T.-K., Levey, D. F., Cheng, Z., Li, B., Polimanti, R., Kember, R. L., Smith, R. V., Thygesen, J. H., Morgan, M. Y., Atkinson, S. R., Thursz, M. R., Nyegaard, M., Mattheisen, M., Børglum, A. D., Johnson, E. C., Justice, A. C., ... Gelernter, J. (2020). Genome-wide meta-analysis of problematic alcohol use in 435,563 individuals yields insights into biology and relationships with other traits. *Nature Neuroscience*, *23*(7), 809–818. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0643-5>



La contribución de la genética en la etiología de los trastornos mentales es en general alta, basada principalmente en variantes genéticas de baja penetrancia que tienen un efecto aditivo. Dicha contribución aditiva se puede estimar mediante una suma de variantes genéticas de riesgo ponderadas, conocida como cálculo de riesgo poligénico o PRS, por sus siglas en inglés (polygenic risk score). En esta tesis se presentan tres estudios de PRS con el objetivo de contribuir a la comprensión de la arquitectura genética de los trastornos mentales para explicar fenómenos como la alta comorbilidad observada entre los trastornos psiquiátricos o la heterogeneidad de presentación clínica. Además, se busca que algunos de los PRS calculados puedan tener una aplicación clínica futura como predictores de fenotipos en psiquiatría.