

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Evaluación del riesgo genético para patología dual en población mexicana”

**Tesis para obtener el Grado de:
Doctor en Ciencias Biomédicas**

Presenta:

José Jaime Martínez Magaña

Directores:

**Dr. José Humberto Nicolini Sánchez
Dra. Isela Esther Juárez Rojop**

Villahermosa, Tabasco.

Marzo 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 0391/DACS/JAEP

22 de marzo de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. José Jaime Martínez Magaña
Doctorado en Ciencias Biomédicas
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores, Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárata, Dra. Leova Pacheco Gil, Dr. Jorge Luis Ble Castillo, Dra. Cristell Guadalupe Guzmán Priego, Dra. Isela Esther Juárez Rojop, Dra. Viridiana Olvera Hernández y el Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles impresión de la tesis titulada: "Evaluación del riesgo genético para patología dual en población mexicana", para sustento de su trabajo recepcional del Doctorado en Ciencias Biomédicas, donde funge como Directoras de Tesis el Dr. José Humberto Nicolini Sánchez y la Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

C.c.p.- Dr. José Humberto Nicolini Sánchez.- Directora de tesis
C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Directora de tesis
C.c.p.- Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárata.- sinodal
C.c.p.- Dra. Leova Pacheco Gil.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Ble Castillo.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Cristell Guadalupe Guzmán Priego.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Sinodal
C.c.p.- Dra. Viridiana Olvera Hernández.- Sinodal
C.c.p.- Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC'MCML/MCE'XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Dirección



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 12:00 horas del día 22 del mes de marzo de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Evaluación del riesgo genético para patología dual en población mexicana"

Presentada por el alumno (a):

Martínez Magaña José Jaime
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	8	1	E	6	2	0	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Doctorado en Ciencias Biomédicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Directores de Tesis

Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zárate

Dra. Leova Pacheco Gil

Dr. Jorge Luis Bie Castillo

Dra. Crystell Guadalupe Guzmán Priego

Dra. Isela Esther Juárez Rojop

Dra. Viridiana Olvera Hernández

Dr. Francisco Javier Ochoa Dorles

Miembro CUMEX desde 2008
Consortio de
Universidades
Mexicanas

www.dacs.ujat.mx

f DIFUSION DACS

@ DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 2838-A,
Col. Tamulté de las Barrancas,

C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tabasco

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat.mx



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 22 del mes de marzo del año 2021, el que suscribe, **José Jaime Martínez Magaña**, alumno del programa de **Doctorado en Ciencias Biomédicas**, con número de matrícula 181E62001 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: "**Evaluación del riesgo genético para patología dual en población mexicana**", bajo la Dirección del Dr. José Humbeto Nicolini Sanchez y la Dra. Isela Esther Juárez Rojop, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: martinezmaganajjaime@gmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

José Jaime Martínez Magaña

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello

INDICE

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS Y SIGLAS.

RESUMEN

ABSTRACT

1. ANTECEDENTES.

1.1. La patología dual.....	1
1.1.1. Definición de trastorno psiquiátrico.....	1
1.1.2. El trastorno por uso de sustancias.....	2
1.1.3. El uso de sustancias en individuos con trastornos psiquiátricos (<i>patología dual</i>).....	4
1.2. Factor de riesgo genético para patología dual.....	7
1.2.1. Los trastornos psiquiátricos como una enfermedad compleja.....	8
1.2.2. El riesgo genético en los trastornos psiquiátricos.....	8
1.2.3. Los puntajes de riesgo genético como indicadores del riesgo genético... 11	
1.2.4. El riesgo genético para la patología dual.....	12
1.3. La ancestría genética y el riesgo genético.....	13
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. HIPOTESIS.....	16
4. OBJETIVOS.....	17
4.1. Objetivo General.....	17
4.2. Objetivos Específicos.....	17
5. MATERIAL Y METODOS.....	19
5.1. Población de estudio.....	19

5.1.2. Diseño General del Estudio.....	22
5.2. Análisis de microarreglos - genotipificación.....	23
5.2.1. Extracción y control de calidad del ADN.....	24
5.3. Genotipificación de alta densidad.....	25
5.3.1. Control de calidad de los genotipos.....	26
5.4. Análisis de ancestría genética.....	27
5.5. Riesgo genético derivado de otras poblaciones.....	27
5.5.1. PRG derivados de otras poblaciones.....	28
5.5.2. Efecto de la ancestría genética en los PRG.....	28
5.6. Riesgo genético derivado a partir de la población mexicana.....	28
5.7. Heredabilidad a nivel de todo el genoma.....	28
5.8. Estudio de asociación de genoma completo para patología dual.....	28
5.9. Predicción funcional <i>in silico</i> de las variantes y genes.....	29
5.10. PRG derivado del GWAS en población mexicana.....	30
5.11. Efecto de la ancestría genética en los PRG derivados del GWAS.....	30
5.12. Método para reducir el efecto de la ancestría genética en los PRG.....	31
6. RESULTADOS.....	32
6.1. Prevalencia de patología dual.....	32

6.2. Riesgo genético basado en otras poblaciones.....	33
6.2.1. Correlación del riesgo genético con la patología dual.....	33
6.2.2. Comparación de puntajes de riesgos genéticos con patología dual.....	33
6.2.3. Efecto de la ancestría genética.....	34
6.3. Riesgo genético para patología dual en población mexicana.....	35
6.3.1. Heredabilidad para patología dual.....	35
6.3.2. Estimación del riesgo genético para patología dual.....	36
6.3.2.1. Análisis de asociación de genoma completo para patología dual.....	36
6.3.2.2. Análisis de asociación de genoma completo basado en genes.....	36
6.3.3.1. Comparación del riesgo genético.....	40
6.3.4.1. Correlación del riesgo genético con la ancestría.....	42
6.3.4.2. Efecto de los patrones de ancestría genética en el riesgo genético.....	44
7. DISCUSIÓN.....	47
7.1. El riesgo genético reportado para otras poblaciones fue mayor en individuos con patología dual.....	47
7.2. La heredabilidad estimada a nivel de genoma completo fue mayor en individuos con patología dual comparado con aquellos con solo una sintomatología.....	47

7.3. El riesgo genético estimado en población mexicana fue mayor en los individuos con patología dual.....	48
7.3.1. Identificamos genes asociados a una posible hiperdopaminergia, disfunción glutamatérgica-mitocondrial y deficiencia en genes de formación vascular.....	48
7.3.2. Genes asociados a otras sintomatologías psiquiátricas en otros estudios amplios del genoma.....	52
7.3.3. El puntaje de riesgo genético fue mayor en individuos con patología dual.....	53
7.4. Efecto de la ancestría en el riesgo genético.....	54
8. CONCLUSIONES.....	56
9. REFERENCIAS.....	57
10. ANEXOS.....	71
Participación en congresos realizados en el período doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.....	71
Publicaciones realizadas de los resultados de la tesis doctoral.....	72
Publicaciones realizadas durante el periodo doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.....	76

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Resumen de las características sociodemográficas de la población de estudio.....	32
Tabla 2. <i>Loci</i> con asociación a patología dual en población Mexicana.....	38
Tabla 3. Vías enriquecidas en los genes asociados mediante análisis basado en genes.....	40

INDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Esquema General de las Hipótesis de la patología dual.....	7
Figura 2. Enfoque de los estudios realizados para estimar el riesgo genético a patología dual.....	13
Figura 3. Diseño general del estudio.....	24
Figura 4. Correlación de los riesgos genéticos reportados para otras poblaciones con la ancestría genética.....	33
Figura 5. Manhathan plot del estudio de asociación de genoma completo basado en genes.....	39
Figura 6. Comparación del PRGS entre los grupos, construido con todos los SNPs a un umbral de significancia de $5e-4$	41
Figura 7. Correlación del riesgo genético estimado a partir de la población mexicana con la ancestría genética.....	43
Figura 8. Estimación de subgrupo de ancestría genética en población mexicana.....	44
Figura 9. Evaluación del riesgo genético en los diferentes subgrupos determinados a partir de la ancestría genética antes y después de la corrección.....	45

AGRADECIMIENTOS.

El presente es para agradecer a todas las personas que de alguna u otra manera me permitieron alcanzar la presente meta. Primero, quisiera iniciar con el Dr. Humberto Nicolini, muchas gracias por todo el apoyo y enseñanzas. Además, a la Dra. Isela Esther, muchas gracias por la confianza. Al Dr. Carlos Tovilla, agradezco mucho sus enseñanzas sobre perseverancia y continuidad. A la Dra. Alma Genis muchas gracias por todo el apoyo, confianza, consejos, regaños y enojos (que no fueron pocos), agradezco todo el tiempo y la paciencia, *Gracias*. A Luis Antonio Solis, Irene Medina, Luis Solis, Laura Solis, Elizabeth Medina, Fernando Medina, Erika Fiscal y Rebeca Solis, muchas gracias por el apoyo, confianza y tolerancia. Les agradezco mucho todo el tiempo. Gracias por todo.

A Jaime Martínez, Guadalupe Magaña, Humberto Martínez y Jorge Martínez, gracias por el tiempo invertido en mi formación y todo lo que conlleva. Jaime Martínez, fue tardado, difícil y entramado, pero al fin puedo decir que logré ser “Doctor”. Gracias por todo.

También, agradezco a Thelma Beatriz y a todos mis compañeros del programa de doctorado por siempre la disposición y apoyo, con los diferentes trámites.

Agradezco también, a todos los pacientes (aunque este mal dicho) que aceptaron participar en el presente trabajo, muchas gracias por su participación.

*Al final, pero no menos importante gracias a ti Anayelly Solis, gracias por miles de cosas, las cuales no alcanzaría a enumerar. Gracias por confiar, por no salir corriendo, apoyarme y motivarme a continuar. Gracias por el tiempo, la confianza, pero siempre gracias por estar a mi lado. **GRACIAS!!!!!!!!!!!!!!***

ABREVIATURAS Y SIGLAS.

DSM. Diagnostic and statistical manual.

Encodat. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas Alcohol y Tabaco.

ICD. International Classification of Diseases.

GWAS. Genome wide association study.

PGC. Psychiatric genomic consortium.

PRG. Puntaje de riesgo genético.

SNP. Polimorfismo de un solo nucleótido.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

RESUMEN

Antecedentes. Estudios epidemiológicos muestran que existe una mayor tasa de uso de sustancias en individuos con otro trastorno psiquiátrico, lo que se ha llamado patología dual. La patología dual conlleva a un incremento en la disfunción de los individuos afectados. El riesgo genético para patología dual solo se estima de forma individual en los trastornos que lo componen, en individuos con uso de sustancias o con trastornos psiquiátricos. Por lo que el presente trabajo tiene el objetivo de estimar el riesgo genético para patología dual en población mexicana.

Material y Métodos. En el presente estudio se incluyeron 3 914 individuos. Realizamos genotipificación a nivel de genoma completo con un microarreglo comercial. Estimamos el riesgo genético para patología dual, derivado de otras poblaciones y a partir de la población mexicana, mediante diferentes modelos estadísticos. Para determinar el riesgo genético derivado de la población mexicana, realizamos un estudio de asociación de genoma completo, con predicción funcional *in silico* de las variantes genéticas asociadas. Además, estimamos el efecto de la ancestría genética en el riesgo genético, e implementamos un método para corregir el efecto.

Resultados. Los individuos con patología dual presentaron mayor riesgo genético, para esquizofrenia y trastorno depresivo mayor (derivado de otras poblaciones), comparado con individuos con solo una sintomatología psiquiátrica. El riesgo genético (estimado mediante el escaneo del genoma completo en población mexicana) fue mayor en individuos con patología dual, comparado con individuos con solo uso sustancias o que solo presentaron síntomas psiquiátricos, así como los individuos sin síntomas psiquiátricos.

Además, la heredabilidad estimada para la patología dual también fue mayor, sin embargo, la heredabilidad de individuos con solo uso de sustancias no fue posible estimarla. En el estudio de asociación de genoma completo identificamos variantes genéticas asociadas en genes involucrados en una posible hiperdopaminergia (*MSRA*), disfunción mitocondrial – glutamatérgica (*SLC25A12*, *SLC17A18* y *GRIK4*) y genes involucrados en la función vascular (*BAIAP2*). Identificamos, que la ancestría genética presenta una fuerte correlación con el riesgo genético, e implementamos un método para corregir el efecto de la ancestría genética.

Conclusiones. El riesgo genético fue mayor en individuos con patología dual, comparado con aquellos que solo usan sustancias o con síntomas psiquiátricos.

Palabras clave: patología dual, riesgo genético, estudios de asociación de genoma completo, bioinformática, uso de sustancias, sintomatología psiquiátrica, puntajes de riesgos poligénico, Encodat 2016.

ABSTRACT

Background. Epidemiological studies have shown that there is a higher rate of substance use in individuals with other psychiatric symptoms, and this leads to an increase in dysfunction in individuals affected by both. The genetic risk, for the manifestation of both symptoms, has only been estimated in one symptomatology, so the present work has the objective of estimating the genetic risk for the use of substances and other psychiatric symptoms in the Mexican population.

Material and Methods. 3,914 individuals were included in the present study. We perform genotyping at the whole genome level with a commercial microarray. We estimate the genetic risk for substance use and other psychiatric symptoms, derived from other populations and from the Mexican population, using different statistical models. To determine the genetic risk derived from the Mexican population, we conducted a whole genome association study, with in silico functional prediction of the associated genetic variants. In addition, we estimate the effect of genetic ancestry on genetic risk, and implement a method to correct for the effect.

Results. Individuals with substance use and other psychiatric symptoms presented a higher genetic risk, derived from other populations for schizophrenia and major depressive disorder, compared to individuals with only one psychiatric symptomatology. In the whole genome association study we identified associated genetic variants in genes involved in possible hyperdopaminergic (MSRA), mitochondrial-glutamatergic dysfunction (SLC25A12, SLC17A18 and GRIK4) and genes involved in vascular function (BAIAP2). The genetic risk in individuals with substance use and other symptoms was higher, compared to those who only

use substances, only presented psychiatric symptoms and individuals without psychiatric symptoms. Furthermore, heritability for substance use and other psychiatric symptomatology was higher, compared to individuals with only psychiatric symptomatology without substance use, and the heritability of substance use only could not be estimated. We identified that genetic ancestry has a strong correlation with genetic risk, and we implemented a method to correct the effect of genetic ancestry.

Conclusions. The genetic risk was higher in individuals with substance use and other psychiatric symptoms.

Keywords: genetic risk, whole genome association studies, bioinformatics, substance use, psychiatric symptomatology, polygenic risk scores, Encodat 2016.

1. ANTECEDENTES.

1.1. La patología dual.

1.1.1. Definición de trastorno psiquiátrico.

La salud mental de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, se define como “Un estado de bienestar en el cual los individuos son conscientes de sus propias capacidades, que pueden afrontar las tensiones normales de la vida, trabajar de forma productiva, fructífera y es capaces de hacer una contribución a su comunidad” (Fischer y Carpenter, 2009; Stein et al., 2010; Telles-Correia, Saraiva, y Gonçalves, 2018). En contraste, un trastorno psiquiátrico o enfermedad mental, se especifica como una alteración de tipo emocional cognitiva o de comportamiento, en el que quedan afectados procesos psicológicos básicos como: emoción, motivación, cognición, conciencia, conducta, percepción, sensación, aprendizaje y lenguaje. La alteración de estos procesos dificulta que la persona se adapte al entorno cultural y social en que vive, generando un malestar subjetivo (Fischer y Carpenter, 2009; Stein et al., 2010; Telles-Correia et al., 2018). Los trastornos psiquiátricos constituyen uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (Michaud, 2009; Murray et al., 2012; Prince et al., 2013). Estos son la causa del 28% del total de la discapacidad y son responsables del 11.5% de la carga global de enfermedad (Michaud, 2009; Murray et al., 2012; Prince et al., 2013). Además, se estima que los trastornos psiquiátricos constituyen el 8.0% de los años perdidos de vida saludable (Berenzon y Juárez, 2005; Saavedra Solano, Berenzon Gorn, y Galván Reyes, 2016).

Los trastornos psiquiátricos presentan una serie de signos (comportamientos observados) y síntomas autoreportados (sentimientos y pensamientos), donde la manifestación de ambos es lo que se conoce como *síntomas psiquiátricos* (L. A. Clark, Cuthbert, Lewis-Fernández, Narrow, y Reed, 2017). Los trastornos psiquiátricos, se han clasificado basándose en la presencia de diferentes patrones de dichos síntomas (Regier, Kuhl, y Kupfer, 2013; van Heugten – van der Kloet y van Heugten, 2015), enumerados en dos guías clínicas principales: el American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, en sus diferentes versiones) y el World Health Organization's International Classification of Diseases (ICD, en sus diferentes versiones).

1.1.2. El trastorno por uso de sustancias.

El uso de sustancias psicoactivas (las cuales llamaremos solo uso de sustancias a lo largo del presente trabajo), de acuerdo al DSM-5, puede definirse como al uso de sustancias (alcohol, tabaco, anfetaminas, cannabis, etc), que causa una disfunción significativa, problemas de salud y falta de apego a responsabilidades (Hasin et al., 2013; Volkow, Koob, y McLellan, 2016), donde se pueden identificar tres formas: leve, moderada y severa. Algo característico del uso de sustancias, es que cualquier persona puede utilizar una sustancia, sin embargo, no todos los individuos desarrollan trastorno por uso de sustancias, de acuerdo al DSM-5, se deben de contar con 2 o más de los siguientes síntomas por un período de 12 meses (Hasin et al., 2013):

- a) Uso peligroso.
- b) Problemas sociales/interpersonales por el uso.
- c) Dejar de lado grandes responsabilidades por el uso.
- d) Abstinencia.

- e) Tolerancia.
- f) Usar mayor cantidad/ usar mayor tiempo.
- g) Intentos repetidos para dejar el uso/controlar su uso.
- h) Mucho tiempo consumido en el uso.
- i) Problemas físicos/psicológicos por el uso.
- j) Dejar actividades cotidianas por el uso.
- k) Ansiedad por no consumir.

La forma más severa, se caracteriza por un uso crónico de la sustancia, sin autocontrol y con búsqueda continua de la sustancia, es lo que se conoce como adicción (donde se cumplen 3 o más criterios del inciso d al k, de acuerdo al DSM-5). Aun, continua siendo debatido si el uso de sustancias puede ser considerado como una enfermedad, incluso la adicción, (Hall, Carter, y Forlini, 2015; Volkow y Koob, 2015; Volkow et al., 2016). Sin embargo, estudios neurobiológicos recientes apuntan a que el uso de sustancias, puede desencadenar cambios cerebrales, que son los que promueven la manifestación de los síntomas (Cadet, Bisagno, y Milroy, 2014; Egleton y Abbruscato, 2014; Parvaz, Alia-Klein, Woicik, Volkow, y Goldstein, 2011). Dentro de las alteraciones cerebrales promovidas por el uso de sustancias, evaluadas por estudios de neuroimagen, se encuentra el aumento de dopamina en las regiones mesolímbicas y mesocorticales, generado una hiperactivación de las neuronas dopaminérgicas en estos circuitos cerebrales (Bassareo, De Luca, y Di Chiara, 2002; Di Chiara, 1998; Goldstein et al., 2007; Koob y Volkow, 2010; Nader y Czoty, 2005; Volkow et al., 1993). Además, de desregulación de otros neurotransmisores como: glutamato, serotonina, acetilcolina y opioides. Los cambios en los neurotransmisores, principalmente el incremento en dopamina,

conllevan a aumentar la aparición de los síntomas del uso de sustancias (Parvaz et al., 2011). Sin embargo, los mecanismos etiopatológicos que conllevan a un proceso adictivo, aún continúan en proceso de estudio.

1.1.3. El uso de sustancias en individuos con trastornos psiquiátricos (*patología dual*).

Una característica de los individuos con uso de sustancias es que presentan una de las tasas más altas de coocurrencia de otros síntomas psiquiátricos o trastornos psiquiátricos diagnosticados, que convergen con el uso de sustancias (Kessler, 2004; McGrath et al., 2020). En estudios epidemiológicos, se estima que la tasa de coocurrencia de ambas (uso de sustancias y otro trastorno o síntomas psiquiátricos) asciende hasta un 90%. Un ejemplo de la coocurrencia de ambas sintomatologías es la alta prevalencia de psicosis (alucinaciones o delirios) en individuos con uso de cannabis (Hall y Degenhardt, 2008; Hamilton y Monaghan, 2019; Ortiz-Medina et al., 2018; Parakh y Basu, 2013). Algunos otros estudios epidemiológicos, demuestran que los individuos con uso constante de cannabis (uso de sustancias) presentan dos veces más riesgo de presentar psicosis (síntoma psiquiátrico) de aquellos que no usan cannabis. Otro ejemplo, se observa en los individuos con exposición a un evento traumático (maltrato infantil, robos, guerra, etc) (Blanco et al., 2020; Mergler et al., 2018; Rasmussen, Arefjord, Winje, y Dovran, 2018), donde el uso de sustancias psicoactivas puede incrementar hasta tres veces más el riesgo de padecer estrés postraumático. Sin embargo, la coocurrencia de uso de sustancias y otro síntoma o trastorno psiquiátrico más común identificada es el uso de tabaco y alcohol en individuos con ansiedad o alteraciones del estado del ánimo (manía y depresión) (Bellos, Petrikis, Malliori, Mavreas, y Skapinakis, 2020; Hasin, Stinson, Ogburn,

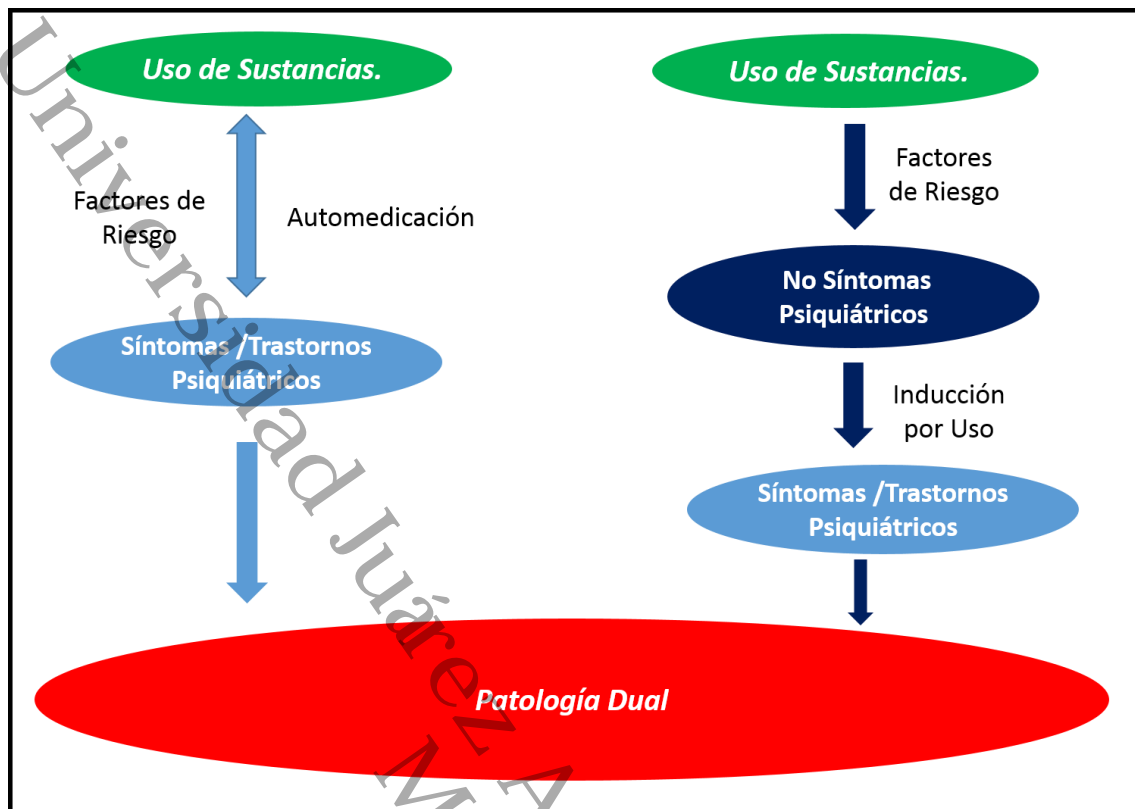
y Grant, 2007; Prochaska, Das, y Young-Wolff, 2017). La coocurrencia de uso de sustancias en individuos con algún trastorno psiquiátrico es tan alta, que algunos autores llaman **patología dual**. Una de las características de los individuos con la manifestación de ambas sintomatologías psiquiátricas es que su respuesta al tratamiento (psicológico y farmacológico) es menor, su tasa de muertes por suicidio es mayor, su manifestación de síntomas psiquiátricos presenta cuadros más graves (Poorolajal, Haghtalab, Farhadi, y Darvishi, 2016; Richert, Anderberg, y Dahlberg, 2020; Wilton y Stewart, 2017), por lo que clínicamente se transforma en un grupo altamente vulnerable. Durante mucho tiempo, los estudios científicos en la fisiopatología de la patología dual, se detuvieron y no se realizaron muchos estudios alrededor de la coocurrencia de ambos síntomas (uso de sustancias y otro trastorno o síntoma psiquiátrico), por lo que las investigaciones científicas al respecto continúan.

Los mecanismos fisiopatológicos de la patología dual continúan sin ser esclarecidos, sin embargo, actualmente existen algunas hipótesis generales que tratan de explicarla, las cuales se expondrán brevemente a continuación (Mueser, Drake, y Wallach, 1998; Polimanti, Agrawal, y Gelernter, 2017). Sin embargo, el poder diferenciar el sentido de la aparición de los síntomas en patología dual, es el mayor obstáculo, aun no es posible, determinar qué fue primero, si el uso de las sustancias, desencadenando los síntomas psiquiátricos, o los síntomas psiquiátricos promueven un mayor uso de sustancias. En este sentido, las hipótesis se han dividido, en si existe un trastorno o síntoma psiquiátrico previo o si se utilizaron sustancias sin síntomas psiquiátricos previos (Figura 2). En las hipótesis del uso de sustancias con un síntoma o trastorno psiquiátrico previo, se encuentra el modelo de diátesis-estrés, factores

de riesgo comunes y la hipótesis de la automedicación. El modelo de diátesis-estrés, establece que para la aparición de patología dual deben existir factores de riesgo (genética, infección, etc.) que bajo un ambiente estresante (nivel socioeconómico, ambiente familiar, etc.) conlleva a su manifestación. La segunda hipótesis establece que ambos trastornos podrían estar influenciados por factores de riesgo comunes entre ambos. Mientras que, el modelo de automedicación, sugiere que el uso continuo de la sustancia promueve una mejoría de los síntomas psiquiátricos, por lo que se continúa su consumo para tratar de mejorar sus síntomas.

En contraste a estas hipótesis, y considerando el uso de sustancias como desencadenante de los síntomas psiquiátricos, algunos autores han propuesto que el desarrollo de la sintomatología psiquiátrica podría ser inducido por el uso continuo de las sustancias, principalmente por uso de estimulantes psicoactivos, como cocaína o anfetaminas (Cadet et al., 2014; Pacini, Maremmani, y Maremmani, 2020; Pani et al., 2010; Swendsen et al., 2010). El diferenciar la causalidad de la coocurrencia del uso de sustancias y otro trastorno psiquiátrico aún debe ser explorado, en el sentido de explorar si el uso de sustancias induce la aparición de otras sintomatologías psiquiátricas, o si el uso de sustancias psicoactivas es efecto de factores etiológicos comunes entre ambas (Figura 1).

Figura 1.
Esquema general de las hipótesis para patología dual.



Nota. Las hipótesis generales de la patología dual, radican en diferenciar entre dos grupos a los individuos afectados. En el primer grupo, son individuos con uso de sustancias que presentan síntomas o trastornos psiquiátricos previos al uso de sustancias y que utilizan sustancias para tratar de controlar los síntomas (hipótesis de la automedicación), o que existen factores de riesgo que los llevan a usar la sustancia. Dentro de este primer grupo, también es posible enunciar la hipótesis de diátesis estrés, donde el uso de sustancias bajo una vulnerabilidad biológica conlleva a la manifestación de patología dual. Dentro del segundo grupo, se encuentran los individuos que no presentan síntomas o trastornos psiquiátricos, previos al uso de sustancias, donde bajo el uso de sustancias se induce la presencia de síntomas psiquiátricos. Sin embargo, estas hipótesis aún continúan bajo estudio.

1.2. Factor de riesgo genético para patología dual.

1.2.1. Los síntomas o trastornos psiquiátricos como una enfermedad compleja.

El uso de sustancias, así como otros síntomas o trastornos psiquiátricos son considerados como *enfermedades complejas* (Avramopoulos, 2010; Joobar, 2013; Mitchell, 2012; Timpson, Greenwood, Soranzo, Lawson, y Richards, 2018). Las enfermedades complejas, son enfermedades comunes (más del 1% de prevalencia), en las cuales la manifestación de la sintomatología es la suma de

factores ambientales, socioculturales y biológicos, que juntos confieran un mayor riesgo para el desarrollo de la sintomatología (Mitchell, 2012). Debido a la influencia de la gran cantidad de factores asociados no podemos hablar de factores causales de las enfermedades complejas. Los factores de riesgo de las enfermedades complejas, pueden dividirse en dos grandes grupos,: ajenos al paciente y factores propios del paciente (Lewis et al., 2007; Martens y van Loo, 2009; McHale et al., 2018; Said et al., 2019; Stolk et al., 2008; Zhu et al., 2018). Los factores ajenos al paciente incluyen los factores ambientales. Mientras que, dentro de los factores propios del paciente se consideran: factores biológicos (el riesgo genético, el género, la edad, niveles hormonales) (van Loo y Martens, 2007). La gran mayoría de los estudios recientes de los factores de riesgo asociados a las enfermedades complejas (incluidos los síntomas o trastornos psiquiátricos), se centran en el estudio del factor de riesgo genético (M. S. Kim, Patel, Teng, Berens, y Lachance, 2018; P. H. Lee et al., 2019; J. Martin, Taylor, y Lichtenstein, 2018).

1.2.2. El riesgo genético en los trastornos psiquiátricos.

Recientemente, los estudios respecto al factor genético asociado a las enfermedades complejas han incrementado mucho (J. Martin et al., 2018; Motulsky, 2006; Shih, Belmonte, y Zandi, 2004). El estudio del factor genético para cualquier enfermedad compleja, debe estar respaldada por una alta heredabilidad (Mayhew y Meyre, 2017; Raffield et al., 2015; Zaitlen y Kraft, 2012a). La heredabilidad para los trastornos psiquiátricos se estima desde 40 al 90%, dependiendo del trastorno (Geschwind y Flint, 2015); para el trastorno de ansiedad generalizada es del 40%, mientras que, la heredabilidad más alta la presentan la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista, con estimaciones

por arriba del 90% (Burmeister, McInnis, y Zollner, 2008). La alta heredabilidad de los trastornos psiquiátricos provee una fuerte evidencia para realizar estudios que permitan evaluar dicho factor genético asociado (lo cual en el presente trabajo llamaremos solo *factor genético*).

Para la evaluación del factor genético se identifican dos etapas, la de estudios de genes candidatos y los estudios de asociación de genoma completo (Sullivan, Daly, y O'Donovan, 2012). El comparar variantes genéticas en regiones pequeñas del genoma, mediante técnicas moleculares de baja resolución, generó los estudios de *genes candidato* en los trastornos psiquiátricos. En estos, se buscaban las diferencias entre las frecuencias alélicas de genes que podrían estar involucrados en mecanismos fisiopatológicos, como los receptores de neurotransmisores y las enzimas involucradas en su síntesis (Amos, Driscoll, y Hoffman, 2011; Koenen, Duncan, Liberzon, y Ressler, 2013; Patnala, Clements, y Batra, 2013). Sin embargo, una deficiencia de los estudios de gen candidato fue la poca reproducibilidad de muchos estudios, posiblemente derivado de diferencias en los esquemas de muestreo en diferentes poblacionales. Por lo que, continuo la búsqueda de los factores genéticos asociados a los trastornos o síntomas psiquiátricos utilizando otras tecnologías, evaluando una mayor cantidad de variantes genéticas con el uso de los microarreglos (Aitman, 2001; Certa, 2011; Mockler y Ecker, 2005; Waddell, 2008; Ward, 2006). La evaluación de estas variantes en miles de genes, planteó la posibilidad de comparar las frecuencias alélicas en miles de variantes genéticas con lo que surgieron los *estudios de asociación de genoma completo* (GWAS, por sus siglas en inglés genome-wide association study) (Cichon et al., 2009; Ikegawa, 2012; Visscher et al., 2017). Los GWAS presentan ventajas sobre los estudios de gen candidato,

debido a que son libres de hipótesis y pueden se identificar nuevos *loci* asociados que no se consideraron estar involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Además, los estudios de GWAS has permitido estimar el riesgo genético asociado a los síntomas o trastornos psiquiátricos, mediante la generación de estadísticos de resumen (las cuales son parámetros estadísticos que nos permiten resumir el valor de asociación de cada variante individual, como el valor de la razón de momios). Sin embargo, una deficiencia de los GWAS es que la cantidad de variantes genéticas analizadas en un microarreglo son mayores que los individuos incluidos, por lo que se requieren tamaños de muestra muy grandes (> 1 000 individuos) para presentar un poder estadístico suficiente (Chapman, Ferreira, Morris, Asimit, y Zeggini, 2011; Murcay, Lewinger, Conti, Thomas, y Gauderman, 2011; Nishino, Ochi, Kochi, Tsunoda, y Matsui, 2018). Recientemente la comunidad científica internacional permitió sumar individuos a los análisis y meta-analizar los resultados de los GWAS, integrandose el consorcio de genómica psiquiátrica (PGC, por sus siglas en inglés Psychiatric Genomics Consortium) (Logue et al., 2015; Sullivan et al., 2018). Los estudios de GWAS realizados por el PGC, han generado cientos de *loci* asociados a los trastornos psiquiátricos, con lo que ahora sabemos que estos trastornos son poligénicos (presentan muchas variantes genéticas en muchos genes que se encuentran asociadas) (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Consortium, 2014; Mullins et al., 2019; Palmer et al., 2015; Paskan et al., 2018; Ritter et al., 2017; The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011). Los GWAS realizados por el PGC incluyen más de 10 trastornos psiquiátricos diferentes, como esquizofrenia, trastorno bipolar, uso de cannabis, uso de

tabaco, uso de alcohol, trastorno bipolar, entre otros, lo que ha permitido estimar el *riesgo genético* para estos trastornos. Los GWAS además de identificar *loci* asociados, también han permitido identificar nuevas asociaciones que podrían ayudar a plantearnos nuevas hipótesis en relación a la etiopatología de los trastornos (Horwitz, Lam, Chen, Xia, y Liu, 2019; Kitsios y Zintzaras, 2009; Sullivan et al., 2018).

1.2.3. Los puntajes de riesgo genético como indicadores del riesgo genético.

Los GWAS han determinado decenas o cientos de *loci* asociados a los trastornos psiquiátricos, analizar todas las variantes genéticas dentro de los *loci* se vuelve problemático, debido a que dentro de estos *loci* existen miles de variantes genéticas asociadas (Torkamani, Wineinger, y Topol, 2018). Actualmente, el desarrollo de una nueva tecnología estadística ha permitido resumir los resultados de los GWAS, esta tecnología son los puntajes de riesgo genético (PRG), estos son la suma ponderada de los alelos asociados al fenotipo, matemáticamente representada como:

$$\text{PRG} = \sum_{j=1}^m X_j \beta_j$$

Donde m es el número de SNPs incluidos en los cálculos de PRG, X_j es el genotipo del individuo para dicho SNP (codificado como 0, 1 y 2; dependiendo de las copias para el alelo con el efecto en el individuo) y β_j es el ponderador que se utilizara para ajustar cada genotipo (S. M. Purcell et al., 2009). La interpretación de los PRG, aunque con limitaciones, establece a un valor más alto de PRG, en un individuo el riesgo genético asociado al fenotipo es mayor (Maher, 2015). Sin embargo, para la interpretación de los PRG se debe realizar una comparación poblacional, donde exista un grupo de casos (con el fenotipo) y un grupo control (sin el fenotipo) (Duncan et al., 2019a). El objetivo de la

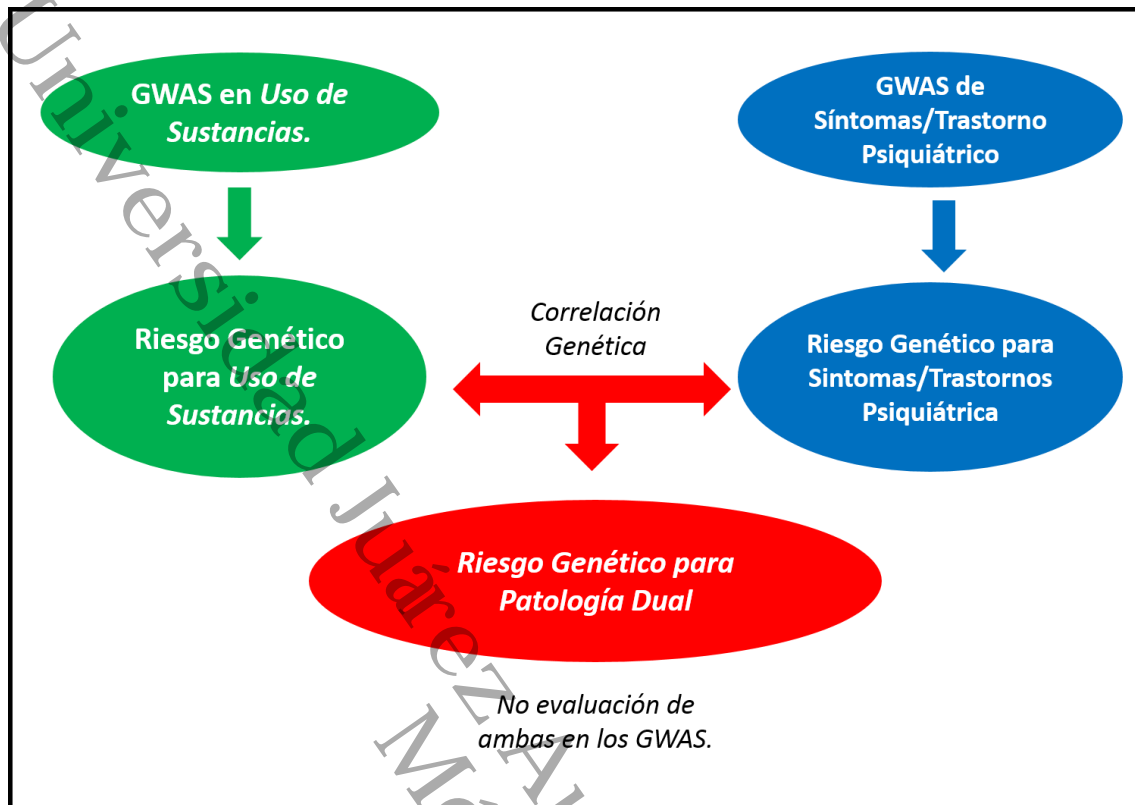
comparación es certificar que la distribución poblacional del PRG es mayor en casos que en controles. Los PRG se establecen como una forma de capturar el riesgo genético (en una entidad numérica), debido a múltiples *loci*, asociados a los trastornos psiquiátricos.

1.2.4. El riesgo genético para la patología dual.

El riesgo genético para la patología dual no se estima en los GWAS. Los GWAS se enfocan en la evaluación, de solo un trastorno a la vez, principalmente debido a los modelos estadísticos que se aplican en estos análisis. La evaluación del riesgo genético asociado a patología dual hasta la fecha se estima mediante correlaciones realizadas con los riesgos genéticos de los trastornos psiquiátricos individuales, por lo que se requiere de mayor investigación para poder establecer el riesgo genético asociado (Figura 2). Por ejemplo, durante la evaluación del riesgo genético asociado a esquizofrenia (Consortium, 2014), no se tomó en cuenta el consumo de cannabis. A diferencia, de la evaluación del riesgo genético para uso de cannabis donde se encontró una fuerte correlación, inferida mediante métodos estadísticos de correlación (regresiones logísticas o regresión en el puntaje de desequilibrio de ligamiento) (Hackinger y Zeggini, 2017; Watanabe et al., 2019), con el riesgo genético para esquizofrenia (Pasman et al., 2018), lo que hace pensar que existen *loci* asociados al uso de cannabis y esquizofrenia. (Andersen et al., 2017; Mies et al., 2018; Savage et al., 2018).

Figura 2.

Enfoque de los estudios realizados hasta el momento para estimar el riesgo genético para patología dual.



Nota. Los estudios del riesgo genético para patología dual, se han centrado en realizar estudios de asociación de genoma completo (GWAS) en uso de sustancias (cannabis, alcohol, tabaco, cocaína, etc) o en síntomas o trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, depresión mayor, etc). Donde se ha encontrado una fuerte correlación, mediante métodos estadísticos, entre ambos riesgos genéticos. Sin embargo, aún no se han realizado GWAS considerando la patología dual como un fenotipo.

1.3. La ancestría genética y el riesgo genético.

Las diferencias entre los individuos debido a su población de origen generan diferencias en el área sociocultural y biológica, si se realiza una interpretación no adecuada de la información conlleva a un incremento en las diferencias étnicas, la estratificación social, e incluso discriminación (Coons, 2006; Rebbeck y Sankar, 2005; Shields et al., 2005; V. O. Wang y Sue, 2005). Sin embargo, en estudios recientes de GWAS, se estima que las diferencias en las frecuencias alélicas debido a la población de origen/etnicidad impacta en los *loci* asociados con los diferentes fenotipos (Bustamante, De La Vega, y Burchard, 2011; Duncan

et al., 2019a; Durvasula y Lohmueller, 2019; A. R. Martin et al., 2017; Y. Wang et al., 2020). Durante las primeras estimaciones del efecto poblacional en los estudios de GWAS, se utilizó el concepto de etnicidad autoidentificada (Banda et al., 2015; Fang et al., 2019). Mientras que, con el desarrollo de algoritmos matemáticos se permitieron estimar con mayor precisión las diferencias o similitudes genéticas entre los individuos (ancestría inferida genéticamente) (Price et al., 2006; Pritchard, Stephens, y Donnelly, 2000). La etnicidad autoidentificada en el individuo (Coons, 2006), y la ancestría inferida genéticamente se calcula con algoritmos matemáticos, que agrupan a los individuos basándose en sus similitudes o diferencias genéticas (Fang et al., 2019). La población mexicana, por su interacción con diferentes poblaciones, presenta una gran diversidad genética y cultural, donde determinar una etnicidad autoidentificada es complejo. Sin embargo, la ancestría inferida genéticamente en la población mexicana mediante genotipificación ha determinado que proviene de 3 poblaciones (población europea, población nativa americana y población africana) (Moreno-Estrada et al., 2014; S. Wang et al., 2008). Los estudios de GWAS con sintomatologías psiquiátricas se realizaron en poblaciones europeas, reportando asociaciones que dependen de la población analizada (Duncan et al., 2019b; M. S. Kim et al., 2018; A. R. Martin et al., 2017). Además, algunos autores han reportado que el riesgo genético hasta el momento no puede ser aplicado en otras poblaciones (Melroy-Greif, Gizer, Wilhelmsen, y Ehlers, 2017; Otto, Gizer, Bizon, Wilhelmsen, y Ehlers, 2016) . Sin embargo, los estudios de GWAS en la sintomatología psiquiátrica y el efecto de la ancestría inferida genéticamente en individuos con ascendencia mexicana requieren de un análisis más extenso.

2. JUSTIFICACIÓN.

Anteriormente, el uso de sustancias no era considerado como un trastorno, sino un comportamiento que podría controlarse, dejándose rezagado su estudio. En estudios recientes se ha establecido que el uso de sustancias es un trastorno complejo, crónico, degenerativo y que puede ser tratable. Por lo que buscar factores de riesgo que nos permitan entender la etiología del uso de sustancias, nos podría permitir generar mejores tratamientos para los individuos con uso de sustancias. Estudios epidemiológicos demuestran que existe una mayor prevalencia de uso de sustancias en individuos que presentan algún otro síntoma psiquiátrico, comparado con la prevalencia de uso de sustancias en individuos que no presentan síntomas psiquiátricos. La **patología dual** es la causa de mayor consumo de sustancias en individuos con sintomatología psiquiátrica, algunos estudios han expuesto que existen mayor cantidad de factores de riesgo para uso de sustancias en estos individuos, como un mayor riesgo genético. Los estudios donde evalúa el factor de riesgo genético asociado al uso de sustancias, presentan la limitante de que solo se ha evaluado el riesgo para el uso de sustancias o para los síntomas/trastornos psiquiátricos, dejando de lado la evaluación del factor de riesgo genético asociado al uso de sustancias junto a otro trastorno psiquiátrico. Por lo que se requiere mayor cantidad de estudios enfocados en la evaluación del riesgo genético asociado a la manifestación de la patología dual. Los estudios del factor genético asociado al uso de sustancias o a otro trastorno psiquiátrico, se han realizado en poblaciones de ascendencia europea o asiática, dejando a un lado a la población latinoamericana. La población latinoamericana, incluida la mexicana presenta una gran diversidad relacionada a la ancestría genética. La ancestría genética podría afectar la

distribución de las variantes genéticas asociada y en algunos estudios reportan que el componente ancestral genera variación en los riesgos genéticos. La finalidad de este estudio es evaluar el riesgo genético asociado a la presencia de patología dual en una población mexicana, además de evaluar el efecto de la ancestría genética en dichos riesgos. Nosotros consideramos que nos permitirá encontrar nuevas asociaciones y comprender mejor como el riesgo genético se asocia a la manifestación de la patología dual.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

3. HIPÓTESIS.

Los individuos con patología dual presentaran mayor riesgo genético comparado con aquellos que no presentan síntomas psiquiátricos, o que solo presentan una sintomatología. Además, el mestizaje podría influenciar la distribución de los riesgos genéticos en la población mexicana.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

4. OBJETIVOS.

4.1. Objetivo general.

Evaluar el riesgo genético en individuos con manifestación de patología dual en población mexicana.

4.2. Objetivos específicos.

Identificar el riesgo genético para patología dual en población mexicana.

Determinar el riesgo genético para los trastornos psiquiátricos, identificados previamente en otras poblaciones.

Evaluar el efecto de la ancestría genética en el riesgo genético asociado a patología dual.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1. Población de estudio.

El presente estudio incluyó una muestra total de 3 914 individuos de ascendencia mexicana, provenientes de dos poblaciones diferentes. Una submuestra epidemiológica basada en población ($n = 3\ 393$), y una submuestra clínica ($n = 521$). La submuestra epidemiológica basada en población fue reclutada durante la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016 (Encodat 2016) (Reséndiz Escobar et al., 2018).

En la submuestra epidemiológica definimos a un individuo con patología dual (que llamaremos *Dual*), como aquel que experimentó uso riesgoso de por lo menos una sustancia psicoactiva (tabaco, alcohol y drogas) y una sintomatología psiquiátrica a lo largo de su vida (psicosis, hipo(manía), depresión, ansiedad y obsesiones/compulsiones). La sintomatología psiquiátrica fue evaluada mediante la parte de tamizaje del Diagnostic Interview for Psychosis and Affective Disorders (DI-PAD) (Pato et al., 2013), en su versión en español. Para definir la sintomatología psiquiátrica, consideramos aquellos que cumplieran los siguientes criterios:

- i) Psicosis: manifestación de delirios y alucinaciones al menos una vez en la vida.
- ii) Hipo(manía): haber presentado una vez en la vida al menos un episodio de exaltación.
- iii) Depresión: haber presentado una vez en la vida al menos un episodio de alogia, abulia o anhedonia.

- iv) Ansiedad: haber manifestado al menos una vez en la vida un episodio de preocupación, que no desapareció con el transcurso del tiempo.
- v) Obsesiones y Compulsiones: haber manifestado al menos una vez en la vida un episodio de acciones y pensamientos repetitivos.
- vi) Estrés post-traumático: haber experimentado ideas de malestar y recurrente sobre un episodio traumático.

Mientras que, el uso riesgoso de sustancias se determinó mediante la evaluación del cuestionario de la Encodat 2016 (Reséndiz Escobar et al., 2018), considerando que se cumpliera al menos uno de los siguientes criterios:

- i) Consumo de al menos 100 cigarrillos en la vida.
- ii) Consumo excesivo de alcohol (5 copas o más en el último mes), posible abuso o dependencia al alcohol en el último año o haber dejado de consumir alcohol por los problemas que ha tenido con su consumo.
- iii) Consumo de 6 o más veces de fármacos psicoactivos fuera de prescripción médica.
- iv) Consumo de 6 o más veces, o al menos dos diferentes drogas ilegales.

Además, del grupo de individuos con patología dual (Dual), también se consideraron otros tres grupos, de acuerdo a si cumplían solo uno de los siguientes criterios:

- 1) Individuos sin manifestación de sintomatología psiquiátrica y sin consumo riesgoso de sustancias psicoactivas (grupo control).

2) Individuos sin manifestación de sintomatología psiquiátrica, pero con consumo riesgoso de sustancias psicoactivas (grupo expuesto a sustancias, Subs).

3) Individuos con manifestación de sintomatología psiquiátrica, pero sin consumo riesgoso de sustancias psicoactivas (grupo solo psiquiátrico, Psiq).

En el caso de la submuestra clínica se incluyeron un total de 521 individuos. La muestra clínica fue reclutada en diferentes centros del país (Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro”, Hospital General “Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez”, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y el Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”). Se incluyeron individuos con diagnóstico de Trastorno Bipolar, Esquizofrenia y Trastorno Depresivo Mayor. Consideramos un individuo con patología dual, como aquellos que cumplieran al menos un diagnóstico psiquiátrico y un trastorno por uso de sustancias (abuso/dependencia). Además se incluyeron que solo presentaron un trastorno psiquiátrico, pero sin trastorno por uso de sustancias (grupo solo psiquiátrico, Psiq). En la presente población se consideraron los criterios del DSM-IVR y todos los individuos fueron diagnosticados por un psiquiatra. Los individuos fueron evaluados con diferentes escalas psiquiátricas, como el DIGS (Diagnostic Interview for Genetic Studies (Nurnberger et al., 1994), MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan et al., 1998) y DIPAD (Pato et al., 2013). Aquellos individuos evaluados con el MINI, además, la dependencia a Tabaco fue evaluada con el test de Fagestrom (Ebbert, Patten, y Schroeder, 2006).

Todos los participantes firmaron un consentimiento o asentimiento informado. El protocolo se efectuó con base en las normas internacionales y en la declaración de Helsinki. Los protocolos realizados en el presente estudio fueron revisados y aprobados por los comités de ética e investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría (Número: CEI/C/083/2015) y el Instituto Nacional de Medicina Genómica (Números: 01/2017/I, 23/2015/I y 06/2018/I).

5.1.2. Diseño General del Estudio.

En el presente estudio se evaluaron dos riesgos genéticos para patología dual, los derivados de otras poblaciones y el generado a partir de un estudio de asociación de genoma completo realizado en población mexicana (Figura 3). En el estudio de los riesgos derivados de otras poblaciones, se construyeron puntajes de riesgo genéticos (PRGs) derivados de los estadísticos de resumen para los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés genome-wide association study) realizados por el consorcio de psiquiatría genómica (PGC, por sus siglas en inglés Psychiatric Genomic Consortium), además, se evaluó el efecto de la ancestría genética en los PRGs. Mientras que, para la evaluación del riesgo genético derivado a partir de la población mexicana, se construyó PRGs, pero a diferencia de los derivados de otras poblaciones, se realizó un GWAS en población mexicana (utilizando el uso de sustancias y otra sintomatología como fenotipo). Además, de realizar el GWAS, realizamos una predicción funcional *in silico* de las variantes genéticas asociadas y una evaluación del enriquecimiento de vías de los genes mediante la consulta de diferentes bases de datos. Una vez realizado el estudio de GWAS y la predicción funcional, construimos un nuevo PRG derivado del GWAS en población

mexicana, como indicador del riesgo genético para patología dual. Comparamos el nuevo PRGs, entre los individuos agrupándolos de la siguiente manera:

- a) Individuos con patología dual (**Grupo Dual**).
- b) Individuos con uso de sustancias, pero sin manifestación de otro síntoma psiquiátrico (**Grupo Subs**).
- c) Individuos sin uso de sustancias, pero con otro síntoma psiquiátrico (diferente al uso de sustancias, **Grupos Psiq**).
- d) Individuos sin uso de sustancias y sin otro síntoma psiquiátrico (**Grupo Control**).

Sumado a la construcción del PRG, se evaluó el efecto de la ancestría genética en la construcción del riesgo, además implementamos un método para corregir el efecto de la ancestría genética en los PRG. A continuación detallaremos los métodos estadísticos y bioinformáticos aplicados en cada etapa del análisis.

5.2. Análisis de microarreglos - genotipificación.

La extracción de ADN, el análisis de genotipificación, control de calidad de la genotipificación y estimación de ancestría genética, se realizó a todos los individuos de la población de estudio de forma conjunta, por lo que se expondrá en el primer apartado los métodos realizados durante estos procesos. Posterior a la descripción de los métodos aplicados durante estos procesos generales, describiremos los métodos que se aplicaron para generar el riesgo genético reportado en otras poblaciones y el calculado a partir de población mexicana.

Figura 3.

Diseño general del estudio.



Nota. El estudio se planteó en la evaluación del riesgo genético derivado de otras poblaciones y el riesgo genético estimado a partir de la población mexicana. Para la evaluación del riesgo genético derivado de otras poblaciones, utilizamos los estadísticos de resumen del PGC (consorcio de psiquiatría genómica) y evaluamos la diferencia del efecto de la ascendencia genética, además comparamos el PRG en individuos con patología dual. Mientras que, para la estimación del riesgo genético en población mexicana, realizamos un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), utilizando patología dual como fenotipo (casos), además la evaluación del efecto funcional mediante predicción in silico. Una vez realizados el GWAS, construimos el PRG, evaluamos el PRG entre los diferentes grupos (Dual, Psiq, Subs y Controles) y evaluamos el efecto de la ascendencia genética, con la aplicación de un método para corregir el efecto de la ascendencia.

5.2.1. Extracción y control de calidad del ADN.

El ADN se extrajo a partir de leucocitos de sangre periférica o de epitelio bucal, mediante el kit comercial Gentra Puregene Blood (Quiagen, USA). El protocolo de extracción se fundamenta en un método modificado de salting-out. El protocolo de extracción del ADN se ajustó al tejido, de acuerdo a las condiciones establecidas por el proveedor. La concentración, pureza e integridad del ADN se

determinó mediante un método espectrofotométrico y un análisis electroforético en un gel de agarosa, respectivamente. La concentración se determinó a una absorbancia de 260 nm en NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, USA), y la pureza si la relación de los índices de la absorbancias a 230/260 y 280/260, durante un barrido espectrofotométrico (desde 180 hasta 300 nm), fueron mayores a 1.5. La integridad se estableció, si al final de un corrimiento electroforético (en gel de agarosa al 2% y 120 V), se observaba la banda de ADN genómico y sin degradación.

5.3. Genotipificación de alta densidad.

La genotipificación se realizó con un microarreglo comercial Infinium Psycharray Beadchip (Illumina, USA). El Psycharray es un microrarreglo comercial, desarrollado por el consorcio de psiquiatría genómica (PGC), que nos permite genotipificar alrededor de 580000 marcadores genéticos, distribuidos en todo el genoma humano. Incluidos, dentro de los marcadores diseñados en el arreglo se incluyen un conjunto de cerca de 15 000 marcadores que han sido previamente asociados con trastornos psiquiátricos. La genotipificación se realizó en la unidad de microarreglos del Instituto Nacional de Medicina Genómica, mediante las condiciones establecidas por el proveedor. Las lecturas de las intensidades de los arreglos fueron leídas en el iScan (Illumina, USA) y transformadas a genotipos con formato PLINK (S. Purcell et al., 2007) mediante el programa GenomeStudio (Illumina, USA).

5.3.1. Control de calidad de los genotipos.

El control de calidad se realizó en el programa PLINK (S. Purcell et al., 2007). Se removieron SNPs con un llamado de variantes mayor al 95%, una frecuencia de alelo menor (MAF) mayor al 1%, un valor de p mayor a $1e-6$ en una prueba de chi-cuadrada para el equilibrio de Hardy-Weinberg y variantes A/T o G/C (para evitar efecto de flip strand). Individuos con una genotipificación menor al 95% fueron removidos. Para corregir relaciones crípticas, todos los pares de individuos con un valor de identidad-por-estado mayor a 1.6 fueron marcados, y para cada par de individuos, el individuo con la tasa de genotipificación más baja fue removido.

5.4. Análisis de ancestría genética.

La ancestría genética fue inferida mediante un análisis de componentes principales. El análisis de componentes principales se realizó en el paquete *PCAI/R* (Conomos, Miller, y Thornton, 2015), implementado en el lenguaje R. Como referencia de genotipos a nivel de poblaciones se utilizó la base del Human Genome Diversity Project (HGDP) (Cavalli-Sforza, 2005). La base del HGDP consta de individuos con genotipos a nivel de todo el genoma de distintas poblaciones en el mundo. Durante la estimación de ancestría genética solo se incluyeron SNPs que fueran independientes, para tal motivo se realizó un proceso de filtrado por desequilibrio de ligamiento (LD-pruning). En el LD-pruning se utilizaron los siguientes parámetros: un tamaño de ventana de 50 Kb, un tamaño de paso de 2 y un factor de inflación de varianza de 5.

5.5. Riesgo genético derivado de otras poblaciones.

5.5.1. PRG derivados de otras poblaciones.

Los PRG derivado de otras poblaciones requieren de un conjunto de datos base (genotipos) y un conjunto de datos de referencia (estadísticos de resumen de GWAS). Los datos de referencia, son un conjunto de estadísticos de resumen que provengan de un GWAS. Para el presente trabajo utilizaremos los datos reportados por el PGC para esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastorno de depresión mayor (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Consortium, 2014; Shyn et al., 2011; Stahl et al., 2019). Mientras que, como genotipos utilizaremos la base de genotipos generada a partir de la población de estudio. Para el cálculo del PRG se utilizó el algoritmo implementado en el programa PRSice (Euesden, Lewis, y O'Reilly, 2015). El algoritmo realiza un proceso para buscar los mejores marcadores que se encuentren en desequilibrio de ligamiento entre los datos de base y los datos de referencia, conocido como LD-clumping. Una vez, realizado el clumping el algoritmo utiliza distintos valores de corte para las p de asociación de los datos de referencia, en orden de buscar el mejor conjunto de marcadores que se ajusten a los datos. En el presente trabajo reportamos el modelo que mejor representaba los datos, mediante un incremento en la varianza. Además, los modelos fueron ajustados por edad, género y los primeros cinco componentes principales de ancestría (generados del análisis de componentes principales de ancestría genética); además de 1000 pruebas de permutación para corregir por múltiples comparaciones. La correlación de los diferentes PRG con el uso de sustancias y otra sintomatología psiquiátrica, se evaluó mediante una prueba de

Nagelkerke, implementadas en el programa PRSice. Las diferencias de los PRG entre grupo fueron evaluadas mediante pruebas de T de Welch y se consideró un valor de p menor al 0.05 como estadísticamente significativo.

5.6. Efecto de la ancestría genética en los PRG.

La evaluación del efecto de la ancestría genética en los PRG derivados de otras poblaciones, se estimó mediante pruebas de correlación entre los PRG y los componentes principales de ancestría genética, considerando un valor de p menor al 0.05 como significancia estadística.

5.7. Riesgo genético derivado de la población mexicana.

5.8. Heredabilidad a nivel de todo el genoma.

La heredabilidad a nivel de genoma completo para los diferentes grupos (Dual, Psiq y Subs), como una medida inespecífica del riesgo genético, fue calculada mediante un análisis de probabilidad máxima restringida (GREML), implementada en el programa GCTA (Yang, Lee, Goddard, y Visscher, 2011). Todos los modelos fueron ajustados por edad, género y 10 componentes principales de ancestría genética. En el presente análisis entre mayor el valor de la heredabilidad mayor el efecto de los SNPs sobre el fenotipo.

5.9. Estudio de asociación de genoma completo para patología dual.

Las asociaciones genotipo – fenotipo, estudio de asociación de genoma completo (GWAS), se realizaron a nivel de variantes individuales y a nivel de genes. Las asociaciones genéticas a nivel de variantes fueron realizadas mediante regresiones logísticas múltiples, ajustadas con edad, género y 10 componentes principales de ancestría global como covariables. Un valor de p

menor a $5e-05$ fue considerado como nominalmente asociados y un valor de p menor a $5e-08$ fue considerado como estadísticamente significativo a nivel de genoma completo. Las regresiones logísticas fueron implementadas en PLINK (S. Purcell et al., 2007). Las asociaciones basadas en genes se realizaron utilizando Magma (de Leeuw, Mooij, Heskes, y Posthuma, 2015), mediante los modelos de regresión de componentes principales, media de asociación de SNPs y asociaciones de SNPs top. El valor de p menor a $5e-05$ fue considerado como estadísticamente significativo a nivel de gene, para el valor de p generado a partir de la unión de los tres modelos.

5.9. Predicción funcional *in silico* de las variantes y genes.

Para conocer el posible efecto funcional, las variantes asociadas se realizó una predicción del efecto funcional *in silico*, mediante una anotación funcional utilizando Variant Effect Predictor (VEP) (McLaren et al., 2016). VEP, es una programa el cual permite realizar una predicción funcional consultando diferentes bases de datos, permite diferenciar si un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) se encuentra en la región codificante o en la región no codificante de un gene. Una vez identificado que un SNP se encuentra en la región codificante, se realiza una predicción del posible efecto en la estructura de la proteína mediante la aplicación de diferentes como SIFT (Ng y Henikoff, 2003) y PolyPhen (Adzhubei, Jordan, y Sunyaev, 2013). Mientras que, en los SNPs en regiones codificantes realiza una anotación, sobre regiones reguladoras de la expresión génica (enhancers, promotores, sitios abiertos de la cromatina), mediante la consulta hacia ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) (The ENCODE Project Consortium, 2012).

Los genes asociados a nivel de gene, fueron evaluados para conocer su efecto en vías biológicas mediante un análisis de enriquecimiento de vías. El análisis de enriquecimiento de vías se realizó utilizando la herramienta online ComPath (Domingo-Fernández, Hoyt, Bobis-Álvarez, Marín-Llaó, y Hofmann-Apitius, 2019), con las bases de KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) y Reactome. Además, para reducir la redundancia realizamos una clusterización de vías.

5.10. PRG derivado del GWAS en población mexicana.

A partir de las asociaciones genotipos – fenotipo en población mexicana (GWAS), generamos PRG, a partir de los estadísticos de resumen. Construimos PRG a distintos umbrales de significancia (valores de p: $PRGS_1 = 5e-1$, $PRGS_2 = 5e-2$, $PRGS_3 = 5e-3$, $PRGS_4 = 5e-4$, $PRGS_5 = 5e-5$ y $PRGS_6 = 5e-6$), mediante la función --score implementada en el programa estadístico PLINK. Evaluamos las correlaciones por pares de cada umbral, mediante correlaciones de Pearson. El umbral con valor de p más bajo que mostrará correlación por pares con uno superior, será utilizado en cálculos siguientes. El PRG con el umbral de p seleccionado con el criterio anterior se utilizó en las comparaciones entre cada grupo. El PRG seleccionado se comparó entre los grupos mediante ANOVA, las comparaciones por pares se realizaron con una prueba T post-hoc ajustando el valor de p mediante Bonferroni. Los contrastes estadísticos se realizaron en lenguaje R (Team, 2008).

5.11. Efecto de la ancestría genética en los PRG derivados del GWAS.

La evaluación del efecto de la ancestría genética en los PRG derivados de otras poblaciones, se estimó mediante pruebas de correlación entre los PRG y los

componentes principales de ancestría genética, considerando un valor de p menor al 0.05 como significancia estadística.

Además, debido a la alta diversidad de ancestría genética en la población mexicana, para tratar de identificar subgrupos en la población que tuvieran una ancestría genética más parecida entre ellos aplicamos métodos de aprendizaje de máquina. El método utilizado se conoce como PCAclust, el cual es la aplicación de un método mixto de agrupación basada en modelos Gaussianos en los componentes principales de ancestría genética, para inferir subgrupos basados en la mejor agrupación (C. Lee, Abdool, y Huang, 2009; Scrucca, Fop, Murphy, y Raftery, 2016). Una vez, estimada la mejor agrupación, se comparó el PRG en los subgrupos estimados por el algoritmo mediante la aplicación de ANOVAs y pruebas por pares de T de Student.

5.12. Método para reducir el efecto de la ancestría genética en los PRG.

Una vez comparados los PRG entre los subgrupos estimados mediante el PCAclust, implementamos un método para tratar de corregir el efecto de la ancestría genética. El método consistió en obtener el residual estandarizado de la regresión del PRG con los 10 componentes principales de ancestría genética. Una vez estimado el residual, llamaremos al este PRG, como un PRG estandarizado (PRG std). Una vez calculado el PRG std, comparamos entre los subgrupos estimados mediante ANOVAs, para observar si continuaban las diferencias de acuerdo al subgrupo estimado.

6. RESULTADOS.

6.1. Prevalencia de patología dual.

La muestra epidemiológica incluyó un total de 3 393 individuos de ascendencia mexicana, mientras que la muestra clínica fue de 521 individuos (Tabla 1). Las dos muestras no presentaron diferencias entre la proporción de hombres y mujeres.

Tabla 1.

Resumen de las características sociodemográficas de la población de estudio.

	Muestra Epidemiológica (n = 3393)	Muestra Clínica (n = 521)	Total (n = 3 914)
Género			
Femenino (n, %)	1495 (44.06)	214 (41.07)	1709 (43.66)
Masculino (n, %)	1898 (55.94)	307 (58.93)	2205 (56.34)
Edad (sd)	35.89 (15.42)	27.52 (15.85)	34.73 (15.74)
Patología Dual^a (Dual, n, %)	423 (12.47)	181 (34.74)	604 (15.43)
Solo Uso de Sustancias (Subs, n, %)	1165 (34.34)	NA	1165 (29.76)
Solo Sintomatología Psiquiátrica (Psiqui, n, %)	318 (9.37)	340 (65.26)	658 (16.81)
Sin sintomatología (Control, n, %)	1487 (43.83)	NA	1487 (37.99)

Nota. La presente tabla resume las características sociodemográficas de la población de estudio.

^a Dual = individuos con uso de sustancias y otra sintomatología psiquiátrica.

La media de la edad de la muestra clínica (27.52 años) fue menor en relación a la muestra epidemiológica (35.89 años). La tasa de patología dual en la muestra clínica fue mayor (34.74%, n = 181) comparada con la muestra epidemiológica (12.47%, n = 423). Sin embargo, la muestra epidemiológica presentó individuos con uso de sustancias sin la manifestación de otra sintomatología psiquiátrica (34.34%, n = 1 165), así como sujetos con sintomatología psiquiátrica sin manifestación de uso de sustancias (9.37%, n = 318).

6.2. Riesgo genético basado en otras poblaciones.

6.2.1. Correlación del riesgo genético con patología dual.

Realizamos correlaciones logísticas (implementadas en PRSice) utilizando la patología dual como fenotipo (casos aquellos que cumplieran con ambos criterios), ajustadas por edad, género y los 10 componentes principales de ancestría genética, con los estadísticos de resumen para los riesgos genéticos previamente reportados para otras poblaciones (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Consortium, 2014; Ritter et al., 2017; Shyn et al., 2011; Stahl et al., 2019). Los riesgos genéticos asociados previamente al trastorno del espectro autista (valor de p : 0.0538), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (valor de p = 0.1570) y el trastorno bipolar (valor de p = 0.1585), en este estudio no se encontraron correlacionados con la patología dual. A diferencia de los riesgos genéticos asociados previamente con esquizofrenia (Pseudo- R^2 = 0.0283, valor de p = 0.0423, con un total de 8058 SNP incluidos en el modelo) y trastorno depresivo mayor (Pseudo- R^2 = 0.0451, valor de p = 0.0118, con un total de 334 SNP incluidos en el modelo), que se asociaron con patología dual.

Los *loci* asociados a trastorno depresivo mayor explican una mayor proporción de la varianza fenotípica (4.51%) para patología dual, comparado con la varianza explicada por los *loci* asociados a esquizofrenia (2.83%), aun cuando existe una menor cantidad de SNPs incluidos en el modelo.

6.2.2. Comparación de puntajes de riesgos genéticos con patología dual.

Una vez que se identificó, que el riesgo genético en otras poblaciones asociado con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor se encontraban correlacionados

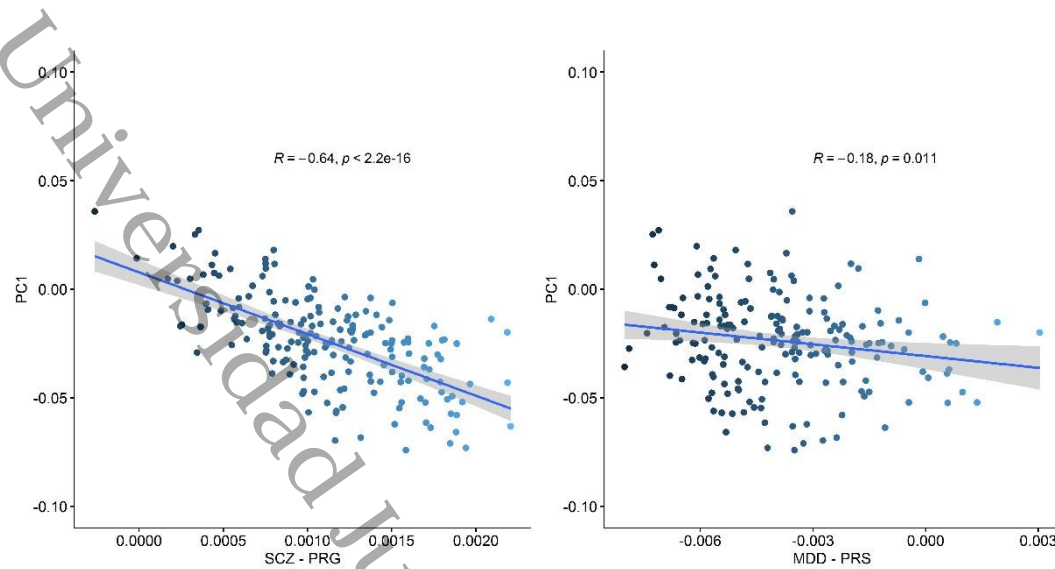
con patología dual, construimos puntajes de riesgo genético (PRG), para comparar entre individuos con patología dual e individuos con solo trastornos psiquiátricos y sin uso de sustancias. En la comparación de los PRG se encontró que los individuos con patología dual presentaron un puntaje más alto para trastorno depresivo mayor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor de $p < 0.05$). Sin embargo, la diferencia del PRG para esquizofrenia no fue estadísticamente significativo, entre individuos con patología dual comparando con aquellos sin uso de sustancias pero con trastorno psiquiátrico (valor de $p > 0.05$).

6.2.3. Efecto de la ancestría genética.

Debido a que la población mexicana presenta un alto grado de mestizaje, consideramos importante realizar la estimación del efecto que tendría la ancestría genética en los riesgos genéticos reportados para otras poblaciones que también correlacionaron con patología dual. Para evaluar este efecto, realizamos correlaciones con los componentes principales de ancestría genética. Encontramos que el PC1 y PC2 (componentes que separan a los individuos basados en la ancestría genética continental), se encuentran correlacionados con el riesgo genético para esquizofrenia y trastorno de depresión mayor. Incluso después de que estos riesgos genéticos fueron ajustados por los componentes principales de ancestría genética durante su construcción. La correlación de los riesgos poligénicos muestran un efecto diferencial, con una correlación menor del riesgo genético para el trastorno depresivo mayor (PC1: $r^2 = -0.18$, valor de $p = 0.01110$; PC2: $r^2 = -0.19$, valor de $p = 0.0111$) que el de esquizofrenia (PC1: $r^2 = -0.64$, valor de $p < 2.2e-16$; PC2: $r^2 = -0.61$, valor de $p < 2.2e-16$) con los componentes principales de ancestría genética (Figura 4).

Figura 4.

Correlación de los riesgos genéticos reportados para otras poblaciones con la ancestría genética.



Nota. En la figura se muestra la correlación entre el puntaje de riesgo genético para esquizofrenia (SCZ - PRG) y el puntaje de riesgo genético para trastorno depresivo mayor (MDD - PRG). Ambos riesgos genéticos fueron calculados a partir de asociaciones realizadas en otras poblaciones, y mostraron correlación con patología dual.

6.3. Riesgo genético para patología dual en población mexicana.

6.3.1. Heredabilidad para patología dual.

Realizamos una estimación de la heredabilidad a nivel de todo el genoma, mediante GREML, con todos los SNPs incluidos en el microarreglo, en los individuos con patología dual y aquellos que solo presentaron un síntoma psiquiátrico, así como aquellos que solo presentaron uso de sustancias o una síntomas psiquiátricos. La heredabilidad a nivel de genoma completo para los individuos con patología dual fue de 17.32% ($h^2 = 0.1731$, s.e = 0.0113, valor de $p = 1.15e-10$). Mientras que, en el grupo de individuos con un síntoma psiquiátrico (sin uso de sustancias) fue del 13.88% ($h^2 = 0.1388$, s.e = 0.0154, valor de $p = 4.44e-16$); en tanto, que en el grupo de solo uso de sustancias la heredabilidad no fue significativa ($h^2 = 0.00$, s.e = 0.0113, valor de $p = 0.5$).

6.3.2. Estimación del riesgo genético para patología dual.

6.3.2.1. Análisis de asociación de genoma completo para patología dual.

Para identificar otros *loci* asociados a la patología dual, realizamos un estudio de asociación de genoma completo (donde definimos un caso como aquel individuo con uso de sustancias junto a otro síntoma psiquiátrico). En el escaneo de genoma completo identificamos un total de 38 SNPs asociados, a un nivel nominal (valor de $p < 5.00e-5$), a patología dual (Tabla 2). Los 38 SNPs se encuentran distribuidos en 18 *loci* diferentes, anotados dentro o cerca de 29 genes. De los SNPs asociados, 28 se encuentran en la región codificante y 10 en regiones intergénicas. Mientras que, de los 28 SNPs anotadas a las regiones codificantes, 25 se encuentran en intrones y 3 son variantes con cambio de sentido en la proteína. Las variantes con cambio de sentido, son: p.Arg473Gln (cambio de arginina por glutamina en la posición 473 de la proteína, rs35565687) en el transportador de glutamato/aspartato mitocondrial (*SLC25A12*), p.Asn111Ser (cambio de asparagina por serina en la posición 111 de la proteína, rs116342938) en la sialiltransferasa 4A (*ST3GAL1*) y p.Gln519Arg (cambio de glutamina por arginina en la posición 519 de la proteína, rs4969391) en la proteína 2 asociada al inhibidor de angiogénesis específico de cerebro (*BAIAP2*).

6.3.2.2. Análisis de asociación de genoma completo basado en genes.

En el análisis basado en genes, encontramos un total de 18 genes asociados (Figura 5). Los genes asociados en el análisis basado en genes fueron *ESRRG* (Estrogen-related receptor gamma), *TSSC1* (EARP-interacting protein), *SRD5A2* (3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 2), *SLC25A12* (Calcium-binding mitochondrial carrier protein Aralar1), *OTOL1* (Otolin-1), *HMGCLL1* (3-

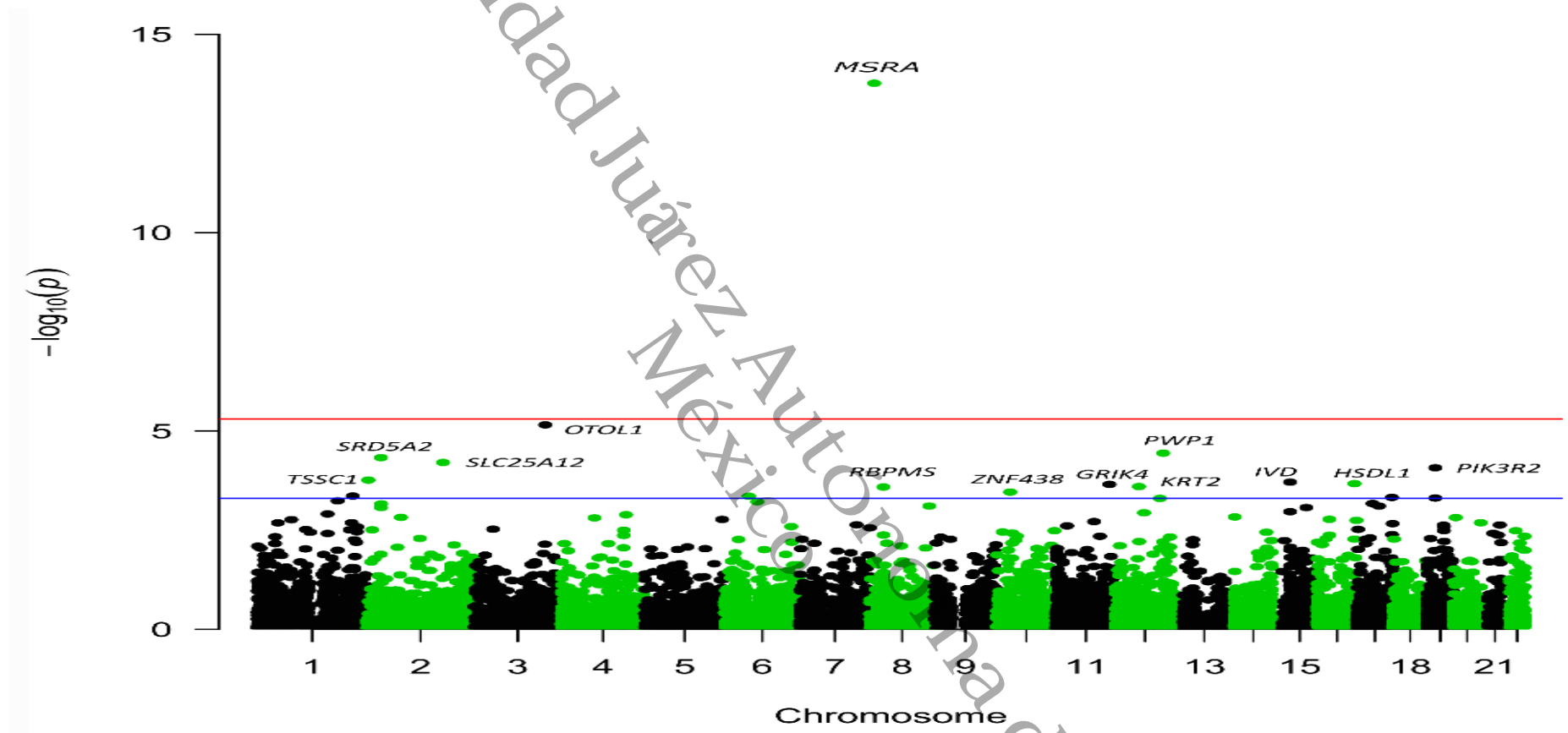
hydroxymethyl-3-methylglutaryl-CoA lyase), *MSRA* (Mitochondrial peptide methionine sulfoxide reductase), *RBPMS* (RNA-binding protein with multiple splicing), *ZNF438* (Zinc finger protein 438), *GRIK4* (Glutamate receptor ionotropic, kainate 4), *KRT2* (Keratin, type II cytoskeletal 2 epidermal), *SLC17A8* (Vesicular glutamate transporter 3), *PWP1* (Periodic tryptophan protein 1 homolog), *IVD* (Isovaleryl-CoA dehydrogenase, mitochondrial), *HSDL1* (Inactive hydroxysteroid dehydrogenase-like protein 1), *BAIAP2* (Brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2), *MAST3* (Microtubule associated serine/threonine kinase 3) y *PIK3R2* (Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit beta). Los genes asociados se encuentran enriquecidos en 7 vías (Tabla 3). Donde las vías se pueden agrupar en dos clústeres: 1) Agrupando las vías del cáncer de próstata, la fagocitosis dependiente de los receptores Fc y la señalización por *VEGF* (*BAIAP2*, *PIK3R2* y *SRD5A*, enriquecidos en estas vías), 2) agrupando las vías de la degradación de valina, leucina e isoleucina, la sinapsis glutamatérgica y la sordera autosómica dominante (*GRIK4*, *SLC25A12*, *IVD*, *HMGCLL1* y *SLC17A8*, enriquecidos en estas vías).

Tabla 2.

Loci con asociación para patología dual en población Mexicana.

Banda	Posición	SNP	A1/A2	MAF Casos	MAF Controlles	OR [IC95%] p-value	Gene (o cerca de 500 kb)	Efecto
1q41	1:217103658	rs6682369	C/T	0.1758	0.2115	0.69 [0.58 – 0.82] 1.59e-05	<i>ESRRG</i>	Intrónica
	1:217162879	rs3000609	A/G	0.2521	0.2094	1.36 [1.17 – 1.58] 6.18e-05		Intrónica
2p25.3	2:3340094	rs1111657	T/C	0.1680	0.1212	1.43 [1.20 – 1.70] 5.12e-05	<i>TSSC1</i>	Intrónica
2p23.1	2:31786637	rs2300697	T/C	0.4419	0.4934	0.76 [0.66 – 0.86] 2.10e-05	<i>SRD5A2</i>	Intrónica
2p12	2:77074251	rs1517776	T/C	0.4429	0.3930	1.30 [1.14 – 1.48] 6.38e-05	<i>LRRTM4</i>	Intrónica
	2:77123866	rs953855	G/T	0.4642	0.5023	0.76 [0.67 – 0.87] 5.24e-05		Intrónica
2q14.1	2:116733337	rs1374597	T/G	0.2566	0.2127	1.35 [1.16 – 1.56] 5.99e-05	<i>DPP10</i>	Intergénica
2q14.3	2:126799433	rs17695598	T/C	0.1140	0.1534	0.66 [0.55 – 0.81] 4.81e-05	<i>LINC01941</i>	Intergénica
	2:126826913	rs11885991	A/G	0.1738	0.2227	0.70 [0.59 – 0.82] 2.15e-05		Intergénica
2q31.1	2:172650165	rs35565687	T/C	0.0248	0.0083	3.01 [1.89 – 4.82] 3.98e-06	<i>SLC25A12</i>	Cambio de sentido (p.Arg473Gln)
3q26.1	3:161153006	rs971515	C/A	0.4892	0.4090	1.33 [1.17 – 1.51] 9.07e-06	<i>LINC02067</i>	Intrónica
	3:161160475	rs7625210	A/G	0.4280	0.3512	1.31 [1.15 – 1.48] 3.58e-05		Intrónica
	3:161170611	rs12633334	G/A	0.4305	0.3521	1.32 [1.16 – 1.49] 2.46e-05		Intergénica
7p15.2	7:26031158	rs12538172	C/T	0.0431	0.0210	1.97 [1.40 – 2.77] 9.23e-05	<i>LOC105375199</i>	Intrónica
7p14.3	7:32829130	rs4723212	T/G	0.5406	0.4582	1.33 [1.17 – 1.51] 1.66e-05	<i>DPY19L1P2</i>	Intergénica
	7:32843795	rs4720078	A/G	0.4171	0.4995	0.76 [0.66 – 0.86] 2.89e-08		Intergénica
8p23.1	8:9948433	rs6988046	C/A	0.0435	0.0079	6.01 [3.98 – 9.06] 1.16e-17	<i>MSRA</i>	Intrónica
8q24.22	8:134478308	rs116342938	C/T	0.0232	0.0092	2.62 [1.64 – 4.18] 5.65e-05	<i>ST3GAL1</i>	Cambio de sentido (p.Asn111Ser)
10p13	10:13765950	rs12359348	G/A	0.3957	0.4621	0.77 [0.67 – 0.87] 6.23e-05	<i>FRMD4A</i>	Intrónica
10p11.23	10:31244251	rs12413706	C/T	0.1291	0.0963	1.49 [1.23 – 1.80] 4.99e-05	<i>ZNF438</i>	Intrónica
10p11.23-p11.22	10:31412936	rs2066250	G/T	0.2341	0.1738	1.42 [1.22 – 1.66] 6.56e-06	<i>LOC105376481</i>	Intrónica
	10:31442435	rs12571605	G/A	0.1434	0.1043	1.48 [1.23 – 1.78] 2.97e-05		Intrónica
	10:31446322	rs1764443	G/A	0.1962	0.1463	1.40 [1.19 – 1.65] 3.93e-05		Intergénica
10q26.3	10:131525017	rs7078706	T/G	0.2852	0.2241	1.37 [1.18 – 1.57] 1.78e-05	<i>MGMT</i>	Intrónica
11q23.3	11:120560994	rs10790402	G/A	0.2670	0.3244	0.77 [0.68 – 0.87] 5.57e-05	<i>GRIK4</i>	Intrónica
12q23.3	12:108087904	rs10778569	G/A	0.2670	0.3244	0.71 [0.62 – 0.83] 6.22e-06	<i>PWP1</i>	Intrónica
12q24.32	12:128860496	rs7955917	A/G	0.1474	0.1977	0.70 [0.58 – 0.83] 7.66e-05	<i>TMEM132C</i>	Intrónica
15q22.2	15:62433962	rs11071657	A/G	0.5124	0.4343	1.30 [1.14 – 1.48] 7.69e-05	<i>C2CD4B</i>	Intrónica
16p12.3	16:16916297	rs4321183	C/T	0.3361	0.3882	0.75 [0.65 – 0.86] 2.72e-05	<i>LOC441750</i>	Intergénica
16q23.3	16:84169624	rs9932838	T/C	0.1252	0.0889	1.48 [1.22 – 1.80] 9.63e-05	<i>HSDL1</i>	Intrónica
17q21.33	17:48121417	rs12942470	G/A	0.2715	0.3368	0.75 [0.65 – 0.86] 5.95e-05	<i>ITGA3</i>	Intergénica
	17:48821340	rs79777439	A/G	0.2224	0.0077	2.72 [1.66 – 4.45] 7.06e-05	<i>LUC7L3</i>	Intrónica
17q25.3	17:79052815	rs4969376	A/G	0.5436	0.4910	1.32 [1.16 – 1.50] 2.60e-05	<i>BAIAP2</i>	Intrónica
	17:79089590	rs4969391	G/A	0.4983	0.4562	1.30 [1.14 – 1.48] 6.66e-05		Cambio de sentido (p.Gln519Arg)
18q12.3	18:39890680	rs1461704	T/G	0.1151	0.1631	0.67 [0.56 – 0.82] 6.40e-05	<i>LINC00907</i>	Intrónica
19p13.2	19:9243258	rs17001928	A/G	0.0397	0.0181	2.37 [1.65 – 3.42] 3.37e-06	<i>OR7G3</i>	Intergénica
19p13.11	19:18234588	rs11666281	T/C	0.1907	0.1373	1.40 [1.18 – 1.65] 8.84e-05	<i>MAST3</i>	Intrónica
20p12.3	20:5770919	rs6139831	C/T	0.2018	0.2516	0.71 [0.61 – 0.83] 1.85e-05	<i>C20orf196</i>	Intrónica

Figura 5.
Manhattan plot de el estudio de asociación de genoma completo basado en genes.



Nota. En el gráfico observamos el valor de p , para la asociación basada en genes a nivel de genoma completo. Entre más alto el valor, mayor la asociación del gen con patología dual.

Tabla 3.

Vías enriquecidas en los genes asociados mediante análisis basado en genes.

Nombre de la Vía	Identificador	Valor de p ajustado	Genes
Reactome			
Fcγ receptor (FCGR) dependent phagocytosis	R-HSA-2029480	0.0467	BAIAP2, PIK3R2
VEGFA-VEGFR2 Pathway	R-HSA-4420097	0.0398	PIK3R2, BAIAP2
Signaling by VEGF	R-HSA-194138	0.0398	PIK3R2, BAIAP2
Defective SLC17A8 causes autosomal dominant deafness 25 (DFNA25)	R-HSA-5619076	0.0398	SLC17A8
KEGG			
Valine, leucine and isoleucine degradation	hsa00280	0.0398	IVD, HMGCLL1
Prostate cancer	hsa05215	0.0398	SRD5A2, PIK3R2
Glutamatergic synapse	hsa04724	0.0398	GRIK4, SLC25A12
Ontología Genética			
L-glutamate transmembrane transporter activity	GO:0005313	0.0175	SLC25A12, SLC17A8

Nota. Análisis de vías enriquecidas en los genes asociados con patología dual. El valor de p ajustado, es después de un ajuste por false discovery rate.

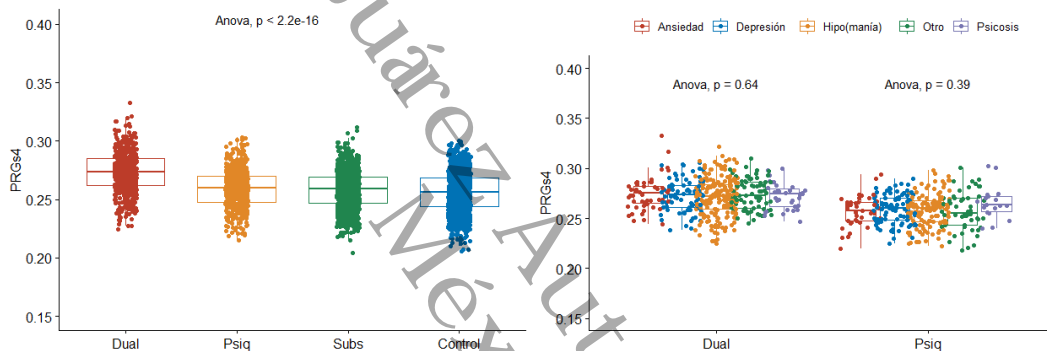
6.3.3.1. Comparación del riesgo genético.

Para comparar el riesgo genético en individuos con patología dual, construimos PRGs con los *loci* asociados mediante el análisis de asociación de genoma completo. A los diferentes umbrales de valor de p, encontramos la siguiente cantidad de SNPs asociados: 1) PRG_{S1} (valor de p < 5.00e-1) = 140 779 SNPs, 2) PRG_{S2} (valor de p < 5.00e-2) = 14 859 SNPs, 3) PRG_{S3} (valor de p < 5.00e-3) = 1 547 SNPs, 4) PRG_{S4} (valor de p < 5.00e-4) = 190 SNPs, 5) PRG_{S5} (valor de p < 5.00e-5) = 38 SNPs y 6) PRG_{S6} (valor de p < 5.00e-6) = 3 SNPs. Todos los PRGs mostraron una correlación estadísticamente significativa entre ellos, sin embargo a partir del PRG_{S4} la correlación fue mayor ($r^2 > 0.75$), por lo que se seleccionó dicho PRG para la comparación entre los grupos. El valor medio del PRG_{S4} fue mayor en aquellos con patología dual (media = 0.2735, s.d = 0.0174), seguido del grupo de individuos con solo síntomas psiquiátricos sin uso de

sustancias (media = 0.2594, s.d = 0.0163) y del grupo de individuos con solo uso de sustancias (media = 0.2583, s.d = 0.0161), siendo el grupo control con el valor más bajo (media = 0.2558, s.d = 0.0168) ($F = 162.6$, valor de $p = 2.0e-16$) (Figura 6). Sin embargo, el PRGs entre el grupo con solo sintomatología psiquiátrica sin uso de sustancias y el grupo de solo uso de sustancias no fue diferente estadísticamente (valor de $p = 0.9801$).

Figura 6.

Comparación del PRGS entre los grupos, construido con todos los SNPs a un umbral de significancia de $5e-4$.



Nota. Observamos que el PRGS₄ fue mayor en el grupo con patología dual (Dual) y fue diferente con respecto a todos los otros grupos (valor de $p < 2.2e-16$). Mientras que, no existió diferencia entre los individuos con solo una sintomatología psiquiátrica (Psiq) o con solo uso de sustancias (Subs). En la comparación dividida por sintomatología principal, en individuos con Dual y Psiq, no encontramos diferencias.

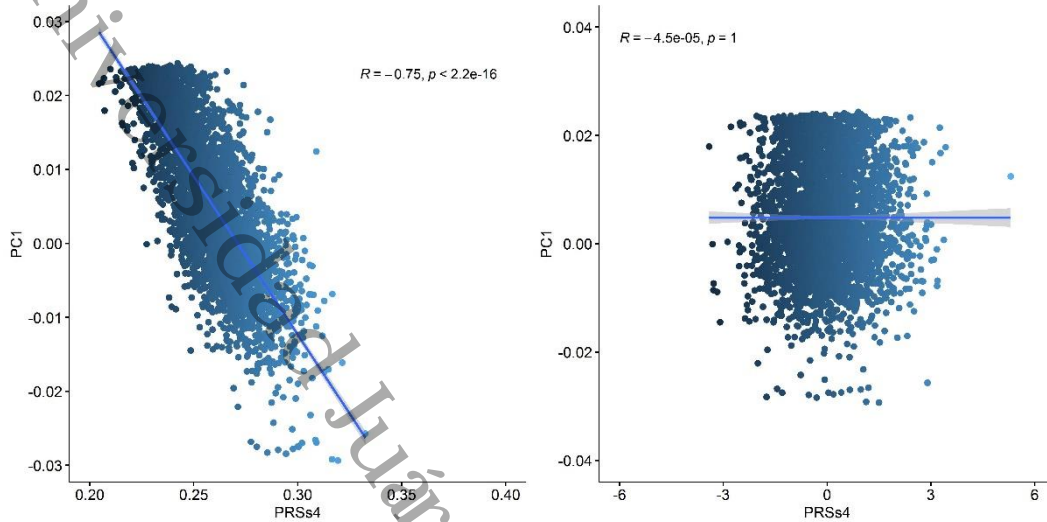
Analizando si alguna sintomatología psiquiátrica podría estar asociada con el incremento del riesgo genético en los individuos con uso de sustancias y sin uso de sustancias, evaluamos las diferencias del PRGS₄ de acuerdo a los síntomas psiquiátricos (ansiedad, psicosis, depresión, hipo(manía), otro) (Figura 6). En los individuos con uso de sustancias no encontramos diferencias de acuerdo a la sintomatología psiquiátrica ($F = 0.971$, valor de $p = 0.4230$) lo mismo en los individuos sin uso de sustancias ($F = 1.017$, valor de $p = 0.3980$) (Figura 6).

6.3.4.1. Correlación del riesgo genético con la ancestría.

Debido a que encontramos que el riesgo genético identificado en otras poblaciones, realizamos una estimación del efecto que tendría la ancestría genética en el riesgo genético en individuos con patología dual. Para evaluar el efecto de la ancestría genética realizamos correlaciones con los componentes principales de ancestría genética. Al correlacionar los componentes principales de ancestría genética encontramos que el PC1 y PC2 (componentes que separan a los individuos basados en la ancestría genética continental), se encuentran correlacionados con el riesgo genético para uso de sustancias en individuos con sintomatología psiquiátrica (PC1: $r^2 = -0.74$, valor de $p < 2.20e-16$; PC2: $r^2 = -0.65$, valor de $p < 2.20e-16$), incluso cuando las asociaciones fueron ajustadas por los componentes principales de ancestría genética durante el estudio de asociación de genoma completo (Figura 7).

Figura 7.

Correlación del riesgo genético estimado a partir de la población mexicana con la ancestría genética.



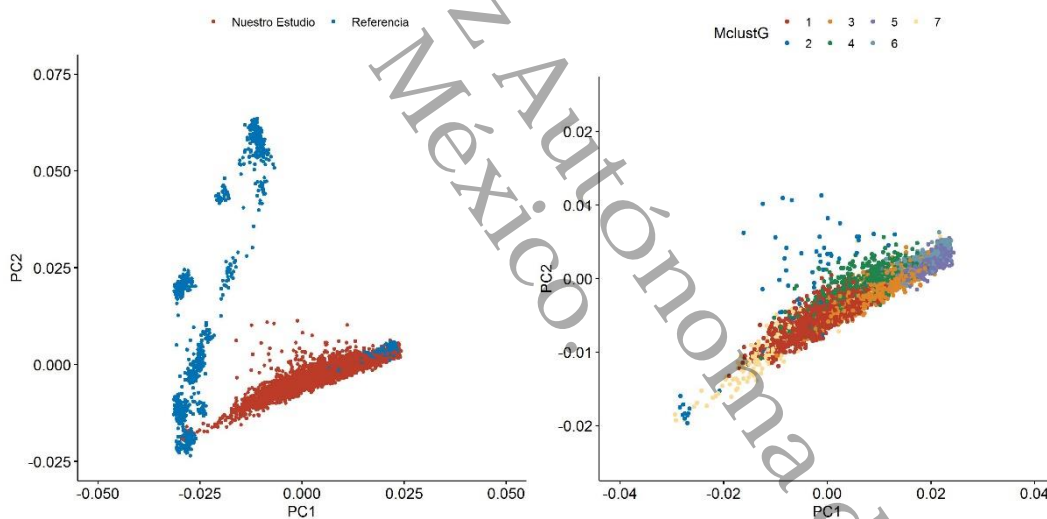
Nota. Evaluación de la correlación entre la ancestría genética y el riesgo genético para patología dual. En el panel de la izquierda podemos observar la correlación entre el PRG y el primer componente principal. Mientras que, en el panel derecho podemos observar el residual estandarizado de la regresión del PRG con los 10 componentes principales de ancestría genética, donde ya no existe la correlación el PRG con el primer componente principal.

Debido a que encontramos que el riesgo genético se encontraba desviado por el componente de ancestría genética, realizamos una regresión del riesgo genético con 10 componentes principales de ancestría genética y obtuvimos el residual estandarizado. Una vez obtenido el residual estandarizado, realizamos de nuevo la correlación del residual estandarizado con los componentes PC1 ($r^2 = -4.52e-05$, valor de $p = 0.9978$) y PC2 ($r^2 = 1.57e-04$, valor de $p = 0.9923$), donde el riesgo genético se normalizó debido al componente de ancestría genética (Figura 7).

6.3.4.2. Efecto de los patrones de ancestría genética en el riesgo genético.

Una vez que removimos la correlación del riesgo genético para patología dual con los componentes principales de ancestría, realizamos una evaluación del efecto de los diferentes patrones de ancestría genética en el riesgo de uso de sustancias en individuos con sintomatología psiquiátrica. La población mexicana tiene la característica que se puede observar una amplia distribución de los componentes de ancestría genética, donde se observa un gradiente de ancestría, sin que exista formación de grupos de acuerdo a la ancestría (Figura 8).

Figura 8. Estimación de subgrupo de ancestría genética en población mexicana.



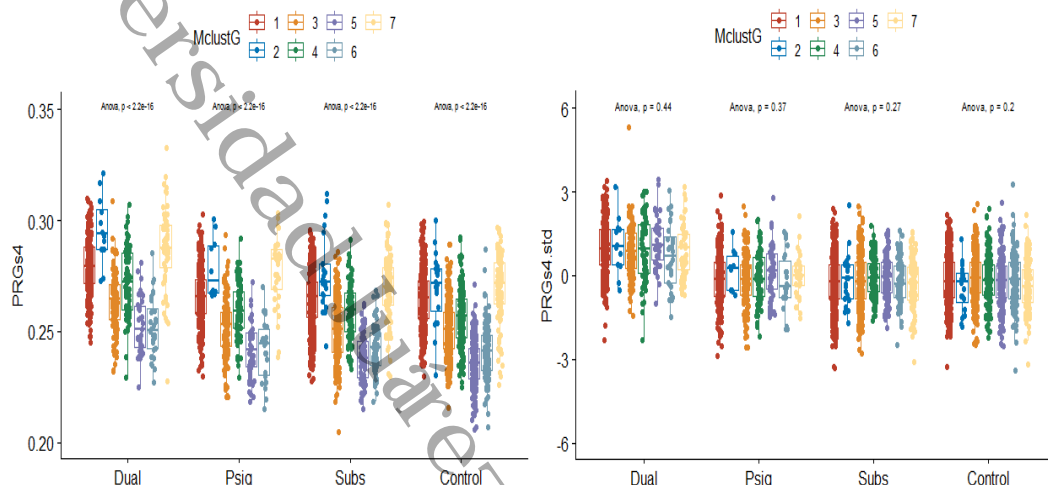
Nota. Estimación de la ancestría genética de la población mexicana. En el panel de la izquierda podemos observar la distribución de la población mexicana (rojo) con la población de referencia poblacional (azul) derivada del Human Genome Diversity Project. En el panel de la derecha podemos observar la distribución de los subgrupos de ancestría genética derivada por análisis de aprendizaje de máquina de los componentes principales de ancestría genética, donde observamos la distribución de 7 subgrupos de mestizaje (MclustG).

Debido a la falta de agrupación, decidimos utilizar un algoritmo de aprendizaje de máquina para estimar subgrupos de acuerdo a los componentes principales

de ancestría genética. En la estimación encontramos 7 grupos de acuerdo a la distribución de los componentes principales de ancestría genética (Figura 8).

Figura 9.

Evaluación del riesgo genético en los diferentes subgrupos determinados a partir de la ancestría genética antes y después de la corrección.



Nota. Comparación del riesgo genético ($PRGS_4$) sin estandarizar entre los subgrupos de ancestría genética (MclustG) estimados, en los individuos agrupados de acuerdo a uso de sustancias y otra sintomatología psiquiátrica (Dual, Psiq, Subs, Control), donde observamos claras diferencias entre los subgrupos. En el panel derecho se muestra la comparación del riesgo genético estandarizado ($PRGS_4.std$). Donde ya no se observan las diferencias del riesgo genético de acuerdo a los subgrupos de ancestría genética.

Una vez realizada la estimación de los subgrupos, estimamos si los subgrupos presentaban diferencias en los riesgos genéticos para uso de sustancias y sintomatología psiquiátrica, de acuerdo al subgrupo de ancestría. Cuando consideramos el riesgo genético sin la estandarización ($PRGS_4$) observamos que siempre existen diferencias en el riesgo genético si los individuos se agrupan de acuerdo a los componentes principales de ancestría genética en los grupos de patología dual (Dual), solo sintomatología psiquiátrica sin uso de sustancias (Psiq), uso de sustancias (Subs), grupo sin sintomatología psiquiátrica (Control)

(Figura 9). Mientras que, realizamos comparaciones entre los grupos utilizando el riesgo genético estandarizado por los componentes principales de ancestría genética, en las comparaciones ya no se observaron las diferencias de acuerdo a los subgrupos estimados de ancestría.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

7. DISCUSIÓN.

La presencia de patología dual conlleva a una significativa discapacidad, sin embargo la evaluación del riesgo genético se ha enfocado en evaluar solo una sintomatología, sin la evaluación de ambas sintomatologías. El presente trabajo es uno de los primeros en explorar el riesgo genético en individuos con patología dual en población mexicana. A continuación se discuten la implicación de los resultados obtenidos a lo largo del presente trabajo de tesis.

7.1. El riesgo genético reportado para otras poblaciones fue mayor en individuos con patología dual.

Los individuos con patología dual mostraron mayor riesgo genético, evaluado mediante los puntajes de riesgo genético (PRG), para trastorno depresivo mayor y esquizofrenia, pero no para otros trastornos (trastorno del espectro autista, trastorno bipolar y trastorno de déficit de atención e hiperactividad). Los resultados son similares a los reportados en otros estudios, donde se encuentra una correlación del uso de cualquier sustancia psicoactiva con el riesgo genético para esquizofrenia y trastorno depresivo mayor (Andersen et al., 2017; J. Chen et al., 2016; Hartz et al., 2017; Pasman et al., 2018; Vink, Treur, Pasman, y Schellekens, 2020).

7.2. La heredabilidad estimada a nivel de genoma completo fue mayor en individuos con patología dual comparado con aquellos con solo una sintomatología.

Una forma de evaluar el riesgo genético de forma intrínseca, es calcular la heredabilidad explicada por un conjunto de variantes genéticas (F. Chen et al., 2015; van der Sluis, Verhage, Posthuma, y Dolan, 2010; Zaitlen y Kraft, 2012b). Presuponiendo, que entre mayor heredabilidad explicada del fenotipo, mayor el

riesgo capturado por dichas variantes genéticas. La heredabilidad explicada fue cercana a cero en individuos con uso de sustancias sin sintomatología psiquiátrica. En contraste, la heredabilidad estimada en el grupo con patología dual (grupo Dual) fue mayor comparada con aquellos que solo presentaban sintomatología psiquiátrica, por lo que probablemente el riesgo debido a la variabilidad genética podría ser mayor en los individuos con ambas sintomatologías. Hasta la fecha la estimación de la heredabilidad en individuos afectados por patología dual no había sido efectuada. Los resultados, podrían presentar una desviación debido a que en los individuos con patología dual, podrían presentar una mayor severidad del uso de sustancias, llegando incluso a la adicción. Los resultados podrían ser congruentes con estudios en familias, donde el uso de sustancias presenta una menor heredabilidad (Ducci y Goldman, 2012; K S Kendler, Karkowski, Neale, y Prescott, 2000; Kenneth S. Kendler, Jacobson, Prescott, y Neale, 2003; Kenneth S. Kendler, Karkowski, Corey, Prescott, y Neale, 1999; Li, Cheng, Ma, y Swan, 2003), en comparación con una forma grave de uso de sustancias (adicción).

7.3. El riesgo genético estimado en población mexicana fue mayor en los individuos con patología dual.

7.3.1. Identificamos genes asociados a una posible hiperdopaminérgica, disfunción glutamatérgica-mitocondrial y deficiencia en genes de formación vascular.

Los estudios de asociación de genoma completo no solo permiten estimar los riesgos genéticos, sino también posibles nuevos genes que se encuentren asociados al fenotipo, como el caso de la patología dual. En las asociaciones genéticas encontradas, podríamos resumirlos en tres mecanismos, una hiperdopaminérgica basal (*MSRA*), una disfunción glutamatérgica – mitocondrial (*SLC25A12*, *SLC17A8*, *GRIK4*) y genes de deficiencia vascular (*BAIAP2* y

PIK3R2), debido a un mayor riesgo genético. Las variantes genéticas y los genes que encontramos asociados podrían impactar directamente en el desarrollo de una adicción. Existen evidencias de la relación de los genes con cada uno de los siguientes mecanismos:

La adicción, la forma más grave del uso de sustancias, es una enfermedad cerebral que produce grandes cambios tisulares y por consiguiente en el comportamiento humano. Dentro de las alteraciones cerebrales promovidas por el consumo de alguna sustancia psicoactiva, se encuentra el incremento de los niveles de dopamina, en áreas cerebrales involucradas en los circuitos de recompensa y control de impulsos (Cadet et al., 2014; Leyton y Vezina, 2014). Además, se ha propuesto que posiblemente individuos con elevados niveles de dopamina cerebral en los circuitos de recompensa cerebrales, podrían ser más susceptibles al desarrollo de una adicción (Cadet et al., 2014; Volkow y Morales, 2015). En este sentido, encontramos algunas asociaciones que podrían ayudarnos a explicar esta susceptibilidad por efecto de una hiperdopaminergia basal. En nuestro análisis, el gen con mayor asociación, lo encontramos en el locus que codifica para la *MSRA* (Methionine Sulfoxide Reductase A). El gene *MSRA*, ha sido junto con el loci de *DRD2* (Receptor de dopamina D2), los genes mayormente replicados en la asociación con múltiples fenotipos psiquiátricos, desde estudios de gene candidato hasta estudios de genoma completo (Moskovitz, Walss-Bass, Cruz, Thompson, y Bortolato, 2014; Noh et al., 2017; Reiterer, Schmidt-Kastner, y Milton, 2019; Walss-Bass et al., 2009). La *MsrA* es una proteína que reduce la oxidación de las metioninas de las proteínas promovido por el aumento de estrés oxidativo (Moskovitz et al., 2014). En un modelo de ratón knock-out de *MsrA*, se ha observado cambios moleculares que

simulan los observados en individuos con adicción a sustancias psicoactivas, como el incremento de dopamina a nivel cerebral y la no sensibilidad a las anfetaminas (Moskovitz et al., 2014; Oien et al., 2008). Donde la disfunción de *MsrA* en un ambiente de estrés oxidativo (ambiente que puede ser promovido por el consumo de sustancias psicoactivas), conlleva a una menor actividad de la catecol-O-metil transferasa (*COMT*, enzima involucrada en la degradación de dopamina), lo cual correlaciona con el incremento de los niveles de dopamina a nivel cerebral y posiblemente a una mayor sensibilidad a desarrollar adicción en individuos con actividad disminuida de *MsrA* (Moskovitz et al., 2014; Reiterer et al., 2019). Otro efecto de la disminución de la función de *MsrA*, es la disfunción mitocondrial (Nan et al., 2010). Aunque, aún no se conoce el mecanismo de como la deficiencia de la *MsrA* podría conllevar a una disfunción mitocondrial, se ha hipotetizado que podría ser dependiente del estrés oxidativo y de un incremento de señales apoptóticas dependientes de calcio intracelular (Hoshi y Heinemann, 2001; Lim, Kim, y Levine, 2013).

En el sentido de la disfunción mitocondrial, además de la *MSRA* encontramos asociaciones que podrían afectar el funcionamiento mitocondrial, como en el gene *SLC25A12* (Solute Carrier Family 25 Member 12). El gene *SLC25A12* es el transportador de glutamato/aspartato mitocondrial dependiente de iones de calcio, el cual es expresado exclusivamente a nivel cerebral (Lepagnol-Bestel et al., 2008; Ramoz et al., 2004). La deficiencia de *SLC25A12* se ha asociado con una disminución en los niveles de aspartato y N-acetilaspártato (esenciales para la síntesis de los lípidos de la mielina en neuronas nacientes), control de la excitotoxicidad dependiente de glutamato, además de una disminución en las señales mitocondriales dependientes de iones calcio (como la apoptosis)

(Sakurai et al., 2010). Uno de los mecanismos que modula el *SLC25A12* es la excitotoxicidad mediada por el neurotransmisor excitatorio glutamato (Lepagnol-Bestel et al., 2008). La señalización glutamatérgica es un modulador en las áreas de recompensa cerebrales del mantenimiento de los hábitos de consumo de sustancias psicoactivas (D'Souza, 2015; Gass y Olive, 2008). El consumo de sustancias psicoactivas altera la señalización glutamatérgica, en mecanismos dependientes de la sustancia consumida, sin embargo, la gran mayoría promueve un incremento de glutamato a nivel sináptico. El incremento en el glutamato sináptico, conlleva a un incremento en la activación de receptores neuronales, llevando a una excitotoxicidad dependiente de glutamato, siendo este mecanismo dependiente de iones de calcio. El incremento en la excitotoxicidad podría generar cambios en la neuroplasticidad conllevando a un incremento en los comportamientos de búsqueda de drogas y de las memorias asociadas a las drogas. Además del transportador de glutamato/aspartato mitocondrial (*SLC25A12*), también encontramos asociaciones en otros genes involucrados en la vía glutamatérgica, *GRIK4* (receptor de glutamato, ionotrópico, kainato 4) y *SLC17A8* (Solute Carrier Family 17 Member 8 transportador vesicular de glutamato). El aumento en las variantes de riesgo en estos genes, podría conllevar a mecanismos que podrían aumentar el riesgo a desarrollar una adicción principalmente por: 1) una potenciación del efecto adictivo mediante una hiperdopaminérgica dependiente de la alteración de la función de la *MSRA*, 2) un pobre control de la excitotoxicidad dependiente de glutamato debido a las alteraciones en genes de la vía glutamatérgica en genes expresados a nivel mitocondrial (*SLC12A15*), en la membrana plasmática (*GRIK4*) y en la membrana vesicular (*SLC17A8*).

En relación a los genes involucrados en la regulación de la función vascular, encontramos asociaciones en el gene *BAIAP2*. *BAIAP2*, es un gen que codifica para la proteína adaptadora para el receptor de insulina y el factor de crecimiento de insulina (Kang, Park, y Kim, 2016). *BAIAP2*, se ha considerado fundamental en la generación de la asimetría de la corteza prefrontal (Liu et al., 2013; Sun et al., 2005), ha sido asociado a nivel nominal de GWAS con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (Lesch et al., 2008; Liu et al., 2013), y además recientemente se ha reportado que podría ser alterado epigenéticamente en el cerebro de individuos con uso de alcohol (S. L. Clark et al., 2020). *BAIAP2*, regula la sinapsis excitatoria medida por los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR), potencializando la acción a nivel de hipocampo (M. H. Kim et al., 2009; Sawallisch et al., 2009). El hipocampo, junto a la amígdala y al estriado dorsal, se han establecido como áreas cerebrales fundamentales en la regulación de la adicción, relacionadas a la formación de memorias relacionadas con los hábitos adictivos (Goodman y Packard, 2016).

Sin embargo, los mecanismos moleculares por el cual las variantes genéticas podrían alterar los mecanismos y llevar a la manifestación de uso de sustancias y sintomatología psiquiátrica serán fuente de investigaciones posteriores.

7.3.2. Genes asociados a otras sintomatologías psiquiátricas en otros estudios amplios del genoma.

En los estudios de asociación de genoma completo, se ha encontrado que los trastornos psiquiátricos presentan una alta correlación genética entre ellos. Debido, a que posiblemente muchos de los genes asociados podrían presentar un efecto pleiótrico entre los distintos fenotipos psiquiátricos, otros estudios han apuntado a que posiblemente la categorización de los individuos en diagnóstico discretos conlleve a que los individuos sean analizados sin tomar en

cuenta una caracterización fenotípica más amplia, como puede estar sucediendo en los estudios que evalúan solo el uso de sustancias o la sintomatología psiquiátrica separada. En el escaneo amplio del genoma más reciente de uso de cannabis a lo largo de la vida (Pasman et al., 2018), el estudio mostro que el fenotipo mostraba una correlación genética tanto con distintos trastornos por uso de sustancias como con trastornos mentales, por lo que muchos de los genes asociados podrían presentar un efecto pleiótrico en estos fenotipos.

En el sentido de los efectos pleiótricos en el presente estudio encontramos 5 genes (*ESRRG*, *LRRTM4*, *MSRA*, *FRMD4* y *LINC00907*) que han sido asociados tanto a algún trastorno psiquiátrico como a un trastorno por uso de sustancias a nivel de genoma completo. De estos 5 genes, *ESRRG* y *MSRA* ha sido asociado con la edad de inicio de fumar, depresión mayor, esquizofrenia, *LRRTM4* ha sido asociado al uso de por vida de cannabis y esquizofrenia, *LINC00907* ha sido asociado a siempre fumador y trastorno del espectro autista. Por lo que, probablemente los presentes genes tengan un efecto en ambos fenotipos.

7.3.3. El puntaje de riesgo genético fue mayor en individuos con patología dual.

En el análisis de PRG, encontramos que los individuos con patología dual presentaron el mayor puntaje comparado con aquellos que solo tenían una sintomatología y aquellos que no presentaron ninguna sintomatología. Donde los individuos con solo una sintomatología (uso de sustancias o sintomatología psiquiátrica de forma individual), los PRG no mostraron diferencia entre ellos, pero fue mayor al grupo que no presentó ningún síntoma psiquiátrico. Incluso el riesgo genético, no mostrando diferencias de acuerdo al diagnóstico principal. Por lo que, las variantes genéticas asociadas podrían ser exclusivas para la

patología dual. El valor de PRG podría apuntar a un grupo de individuos con mayor riesgo de desarrollar patología dual, incluso siendo independiente de la sintomatología psiquiátrica, bajo el consumo de sustancias psicoactivas. Por lo que, el desarrollo del presente PRG, podría ser utilizado en un ambiente clínico para tamizar aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar la coocurrencia.

7.4. Efecto de la ancestría en el riesgo genético.

La ancestría genética de la población mexicana, es muy diversa, por lo que evaluar su efecto en los riesgos genéticos, es de suma importancia. En relación, encontramos que la ancestría genética podría impactar desviando los riesgos genéticos tanto los inferidos a partir de otras poblaciones, como los calculados en la población mexicana. En el caso de los inferidos en otras poblaciones, el SCZ-PRG mostró una correlación con componentes de ascendencia global, mucho mayor que el MDD-PRG. Mientras que, los PRG calculados a partir del GWAS realizado en población mexicana, también mostraba las desviaciones debido a la ancestría genética. La diferencia en los valores de los PRG basado en la historia demográfica ha sido previamente reportada (A. R. Martin et al., 2017). Martin et al. (2017), evaluaron distintos PRG para ocho rasgos complejos, calculados en el panel del Proyecto 1000 Genomas y encontró resultados similares a los nuestros. Observaron que el SCZ-PRG podría desviarse en función de la ascendencia de la población principal. En su análisis, también informaron que no era posible predecir cómo los PRG podrían cambiar de acuerdo a la ascendencia de la población. Debido a la fuerte correlación encontrada entre los valores del PRG con los componentes principales de ancestría genética, consideramos imperativo aplicar métodos para remover dichas desviaciones, por lo que en el presente trabajo aplicamos el método de

estandarización de los PRG con los componentes principales de ancestría genética. Con la aplicación del método de estandarización logramos corroborar que el PRG estandarizado, es una herramienta más útil en la comparación del riesgo genético, que solo el calculado, por tal razón consideramos de suma importancia la consideración de la ancestría durante el cálculo de los PRG, tanto derivado de otras poblaciones, como los derivados a partir de GWAS realizados en población mexicana.

Limitaciones del estudio.

Los resultados presentados en el trabajo, presenta el primer estudio en población mexicana sobre patología dual, pero debemos de enumerar algunas limitaciones de nuestro estudio. La primera limitante se relaciona en la baja heredabilidad estimada, donde solo pudimos estimar alrededor del 15% de la heredabilidad de la patología dual, por lo aún se deben explorar algunos otros factores que impacten en la estimación de la heredabilidad, como variantes genéticas de baja frecuencia alélica y la interacción con factores ambientales. Los factores ambientales podrían interactuar con el riesgo genético para promover el desarrollo de patología dual o uso de sustancias – adicción, lo cual es fuente de futuras investigaciones. Sumado a la limitante anterior podemos encontrar la falta de una población de replicación, donde podríamos establecer con mayor precisión nuestras asociaciones.

8. CONCLUSIONES.

1. Los riesgos genéticos de trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia previamente asociados en otras poblaciones, correlacionaron con patología dual en población mexicana.
2. Identificamos que los individuos con patología dual presentan mayor riesgo genético, comparado con aquellos que no presentan uso de sustancias u otro síntoma psiquiátrico.
3. Dentro de los riesgos genéticos, identificamos *loci* que podrían apuntar a una hiperdopaminergia, disfunción glutamatérgica – mitocondrial y deficiencia vascular, en los individuos con patología dual en población mexicana.
4. Los riesgos genéticos asociados a patología dual presentaron desviación debido a los componentes principales de ancestría genética.
- 5.- Se implementó un método para eliminar la desviación promovida por la ancestría genética en los riesgos genéticos.

9. REFERENCIAS.

- Adzhubei, I., Jordan, D. M., y Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics, Chapter 7, Unit 7.20*. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Aitman, T. J. (2001, septiembre 15). DNA microarrays in medical practice. *British Medical Journal, Vol. 323*, pp. 611–615. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7313.611>
- Amos, W., Driscoll, E., y Hoffman, J. I. (2011). Candidate genes versus genome-wide associations: Which are better for detecting genetic susceptibility to infectious disease? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 278(1709)*, 1183–1188. <https://doi.org/10.1098/rspb.2010.1920>
- Andersen, A. M., Pietrzak, R. H., Kranzler, H. R., Ma, L., Zhou, H., Liu, X., ... Han, S. (2017). Polygenic Scores for Major Depressive Disorder and Risk of Alcohol Dependence. *JAMA Psychiatry, 74(11)*, 1153–1160. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2269>
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. (2017). Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Molecular Autism, 8*, 21. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0137-9>
- Avramopoulos, D. (2010, marzo). Genetics of psychiatric disorders methods: Molecular approaches. *Psychiatric Clinics of North America, Vol. 33*, pp. 1–13. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.006>
- Banda, Y., Kvale, M. N., Hoffmann, T. J., Hesselson, S. E., Ranatunga, D., Tang, H., ... Risch, N. (2015). Characterizing race/ethnicity and genetic ancestry for 100,000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging (GERA) cohort. *Genetics, 200(4)*, 1285–1295. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.178616>
- Bassareo, V., De Luca, M. A., y Di Chiara, G. (2002). Differential Expression of Motivational Stimulus Properties by Dopamine in Nucleus Accumbens Shell versus Core and Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience, 22(11)*, 4709–4719. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-11-04709.2002>
- Bellos, S., Petrikis, P., Malliori, M., Mavreas, V., y Skapinakis, P. (2020). Prevalence of Alcohol Use Disorders and Their Association with Sociodemographic Determinants and Depression/Anxiety Disorders in a Representative Sample of the Greek General Population. *Psychiatry Journal, 2020*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/4841050>
- Berenzon, S., y Juárez, F. (2005). Atención de pacientes pobres con trastornos afectivos de la ciudad de México. *Rev Saúde Pública, 39(4)*, 619–626.
- Blanco, L., Sió, A., Hogg, B., Esteve, R., Radua, J., Solanes, A., ... Moreno-Alcázar, A. (2020). Traumatic Events in Dual Disorders: Prevalence and Clinical Characteristics. *Journal of Clinical Medicine, 9(8)*, 2553. <https://doi.org/10.3390/jcm9082553>
- Burmeister, M., McInnis, M. G., y Zollner, S. (2008). Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nature Reviews. Genetics, 9(7)*, 527–540. <https://doi.org/10.1038/nrg2381>
- Bustamante, C. D., De La Vega, F. M., y Burchard, E. G. (2011, julio 14). Genomics for the world. *Nature, Vol. 475*, pp. 163–165. <https://doi.org/10.1038/475163a>
- Cadet, J. L., Bisagno, V., y Milroy, C. M. (2014, enero). Neuropathology of substance use disorders. *Acta Neuropathologica, Vol. 127*, pp. 91–107. *Acta Neuropathol.*

<https://doi.org/10.1007/s00401-013-1221-7>

- Cavalli-Sforza, L. L. (2005). The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nature Reviews Genetics*, 6(4), 333–340. <https://doi.org/10.1038/nrg1596>
- Certa, U. (2011). Microarrays—Current and Future Applications in Biomedical Research. *Microarrays*, 1(1), 42–43. <https://doi.org/10.3390/microarrays1010042>
- Chapman, K., Ferreira, T., Morris, A., Asimit, J., y Zeggini, E. (2011). Defining the power limits of genome-wide association scan meta-analyses. *Genetic Epidemiology*, 35(8), 781–789. <https://doi.org/10.1002/gepi.20627>
- Chen, F., He, J., Zhang, J., Chen, G. K., Thomas, V., Ambrosone, C. B., ... Stram, D. O. (2015). Methodological considerations in estimation of phenotype heritability using genome-wide SNP data, illustrated by an analysis of the heritability of height in a large sample of African ancestry adults. *PLoS ONE*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131106>
- Chen, J., Bacanu, S. A., Yu, H., Zhao, Z., Jia, P., Kendler, K. S., ... Chen, X. (2016). Genetic Relationship between Schizophrenia and Nicotine Dependence. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep25671>
- Cichon, S., Craddock, N., Daly, M., Faraone, S. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., ... Tzeng, J. Y. (2009, mayo). Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 166, pp. 540–556. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08091354>
- Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow, W. E., y Reed, G. M. (2017). Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health’s Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*, 18(2), 72–145. <https://doi.org/10.1177/1529100617727266>
- Clark, S. L., Chan, R. F., Zhao, M., Xie, L. Y., Penninx, B. W. J. H., Aberg, K. A., y Van Den Oord, E. J. C. G. (2020). RUNNING HEAD: Alcohol use disorder dual methylation study Dual methylation and hydroxymethylation study in blood and brain identifies BAIAP2 as a mediator of gene expression differences associated with alcohol use disorder. *medRxiv*, 2020.09.16.20194639. <https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20194639>
- Conomos, M. P., Miller, M. B., y Thornton, T. A. (2015). Robust inference of population structure for ancestry prediction and correction of stratification in the presence of relatedness. *Genetic Epidemiology*, 39(4), 276–293. <https://doi.org/10.1002/gepi.21896>
- Consortium, S. W. G. of the P. G. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Coons, S. J. (2006, marzo). Reporting race and ethnicity in clinical studies and health services research. *Clinical Therapeutics*, Vol. 28, pp. 430–431. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.03.011>
- D’Souza, M. S. (2015). Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction. *Frontiers in neuroscience*, 9, 404. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00404>
- de Leeuw, C. A., Mooij, J. M., Heskes, T., y Posthuma, D. (2015). MAGMA: Generalized Gene-Set Analysis of GWAS Data. *PLOS Computational Biology*, 11(4), e1004219. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004219>
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 12, pp. 54–67. *J Psychopharmacol.* <https://doi.org/10.1177/026988119801200108>

- Domingo-Fernández, D., Hoyt, C. T., Bobis-Álvarez, C., Marín-Llaó, J., y Hofmann-Apitius, M. (2019). ComPath: an ecosystem for exploring, analyzing, and curating mappings across pathway databases. *npj Systems Biology and Applications*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41540-018-0078-8>
- Ducci, F., y Goldman, D. (2012, junio). The Genetic Basis of Addictive Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, Vol. 35, pp. 495–519. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2012.03.010>
- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijisen, J., Ressler, K., Feldman, M., ... Domingue, B. (2019a). Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0>
- Duncan, L., Shen, H., Gelaye, B., Meijisen, J., Ressler, K., Feldman, M., ... Domingue, B. (2019b). Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11112-0>
- Durvasula, A., y Lohmueller, K. (2019). *Negative selection on complex traits limits genetic risk prediction accuracy between populations*. <https://doi.org/10.1101/721936>
- Ebbert, J. O., Patten, C. A., y Schroeder, D. R. (2006, septiembre). The Fagerström Test for Nicotine Dependence-Smokeless Tobacco (FTND-ST). *Addictive Behaviors*, Vol. 31, pp. 1716–1721. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.12.015>
- Egleton, R. D., y Abbruscato, T. (2014). Drug abuse and the neurovascular unit. En *Advances in Pharmacology* (Vol. 71, pp. 451–480). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.06.019>
- Euesden, J., Lewis, C. M., y O'Reilly, P. F. (2015). PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics*, 31(9), 1466–1468. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu848>
- Fang, H., Hui, Q., Lynch, J., Honerlaw, J., Assimes, T. L., Huang, J., ... Tang, H. (2019). Harmonizing Genetic Ancestry and Self-identified Race/Ethnicity in Genome-wide Association Studies. *American Journal of Human Genetics*, 105(4), 763–772. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.08.012>
- Fischer, B. A., y Carpenter, W. T. J. (2009). Will the Kraepelinian dichotomy survive DSM-V? *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(9), 2081–2087. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.32>
- Gass, J. T., y Olive, M. F. (2008). Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 218–265. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.06.039>
- Geschwind, D. H., y Flint, J. (2015, septiembre 25). Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*, Vol. 349, pp. 1489–1494. American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8954>
- Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Tomasi, D., Zhang, L., Cottone, L. A., Maloney, T., ... Volkow, N. D. (2007). Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *American Journal of Psychiatry*, 164(1), 43–51. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.1.43>
- Goodman, J., y Packard, M. G. (2016, febrero 25). Memory systems and the addicted brain. *Frontiers in Psychiatry*, Vol. 7, p. 24. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00024>
- Hackinger, S., y Zeggini, E. (2017). Statistical methods to detect pleiotropy in human complex traits. *Open Biology*, Vol. 7. Royal Society Publishing. <https://doi.org/10.1098/rsob.170125>

- Hall, W., Carter, A., y Forlini, C. (2015, enero 1). The brain disease model of addiction: Is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? *The Lancet Psychiatry*, Vol. 2, pp. 105–110. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00126-6)
- Hall, W., y Degenhardt, L. (2008). Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry*, Vol. 7, pp. 68–71. Masson SpA. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00158.x>
- Hamilton, I., y Monaghan, M. (2019, julio 1). Cannabis and Psychosis: Are We any Closer to Understanding the Relationship? *Current Psychiatry Reports*, Vol. 21. Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1044-x>
- Hartz, S. M., Horton, A. C., Oehlert, M., Carey, C. E., Agrawal, A., Bogdan, R., ... Bierut, L. J. (2017). Association Between Substance Use Disorder and Polygenic Liability to Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 82(10), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.020>
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., ... Grant, B. F. (2013). DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 834–851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Hasin, D. S., Stinson, F. S., Ogburn, E., y Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 64(7), 830–842. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.830>
- Horwitz, T., Lam, K., Chen, Y., Xia, Y., y Liu, C. (2019, marzo 1). A decade in psychiatric GWAS research. *Molecular Psychiatry*, Vol. 24, pp. 378–389. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0055-z>
- Hoshi, T., y Heinemann, S. H. (2001, febrero 15). Regulation of cell function by methionine oxidation and reduction. *Journal of Physiology*, Vol. 531, pp. 1–11. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0001j.x>
- Ikegawa, S. (2012). A Short History of the Genome-Wide Association Study: Where We Were and Where We Are Going. *Genomics & Informatics*, 10(4), 220. <https://doi.org/10.5808/gi.2012.10.4.220>
- Joober, R. (2013). On the simple and the complex in psychiatry, with reference to DSM 5 and Research Domain Criteria. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, Vol. 38, pp. 148–151. Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1503/jpn.130051>
- Kang, J., Park, H., y Kim, E. (2016, enero 1). IRSp53/BAIAP2 in dendritic spine development, NMDA receptor regulation, and psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, Vol. 100, pp. 27–39. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.06.019>
- Kendler, K S, Karkowski, L. M., Neale, M. C., y Prescott, C. A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Archives of General Psychiatry*, 57(3), 261–269.
- Kendler, Kenneth S., Jacobson, K. C., Prescott, C. A., y Neale, M. C. (2003). Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 687–695. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.687>
- Kendler, Kenneth S., Karkowski, L. M., Corey, L. A., Prescott, C. A., y Neale, M. C. (1999). Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent

- misuse in women. *British Journal of Psychiatry*, 175(OCT.), 351–356. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.4.351>
- Kessler, R. C. (2004). The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry*, 56(10), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.034>
- Kim, M. H., Choi, J., Yang, J., Chung, W., Kim, J. H., Sang, K. P., ... Kim, E. (2009). Enhanced NMDA receptor-mediated synaptic transmission, enhanced long-term potentiation, and impaired learning and memory in mice lacking IRSp53. *Journal of Neuroscience*, 29(5), 1586–1595. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4306-08.2009>
- Kim, M. S., Patel, K. P., Teng, A. K., Berens, A. J., y Lachance, J. (2018). Genetic disease risks can be misestimated across global populations. *Genome Biology*, 19(1), 179. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1561-7>
- Kitsios, G. D., y Zintzaras, E. (2009). Genome-wide association studies: hypothesis-"free" or "engaged"? *Translational Research*, Vol. 154, pp. 161–164. Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2009.07.001>
- Koenen, K. C., Duncan, L. E., Liberzon, I., y Ressler, K. J. (2013, noviembre 1). From candidate genes to genome-wide association: The challenges and promise of posttraumatic stress disorder genetic studies. *Biological Psychiatry*, Vol. 74, pp. 634–636. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.022>
- Koob, G. F., y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 35, pp. 217–238. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Lee, C., Abdool, A., y Huang, C. H. (2009). PCA-based population structure inference with generic clustering algorithms. *BMC Bioinformatics*, 10(SUPPL. 1), S73. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-S1-S73>
- Lee, P. H., Anttila, V., Won, H., Feng, Y. C. A., Rosenthal, J., Zhu, Z., ... Smoller, J. W. (2019). Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell*, 179(7), 1469-1482.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.020>
- Lepagnol-Bestel, A. M., Maussion, G., Boda, B., Cardona, A., Iwayama, Y., Delezoide, A. L., ... Simonneau, M. (2008). SLC25A12 expression is associated with neurite outgrowth and is upregulated in the prefrontal cortex of autistic subjects. *Molecular Psychiatry*, 13(4), 385–397. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002120>
- Lesch, K. P., Timmesfeld, N., Renner, T. J., Halperin, R., Röser, C., Nguyen, T. T., ... Jacob, C. (2008). Molecular genetics of adult ADHD: Converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission*, 115(11), 1573–1585. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0119-3>
- Lewis, C. M., Whitwell, S. C. L., Forbes, A., Sanderson, J., Mathew, C. G., y Marteau, T. M. (2007). Estimating risks of common complex diseases across genetic and environmental factors: The example of Crohn disease. *Journal of Medical Genetics*, 44(11), 689–694. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.051672>
- Leyton, M., y Vezina, P. (2014). Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: A neurodevelopmental model. *Trends in Pharmacological Sciences*, Vol. 35, pp. 268–276. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.04.002>
- Li, M. D., Cheng, R., Ma, J. Z., y Swan, G. E. (2003, enero 1). A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction*, Vol. 98, pp. 23–31. *Addiction*. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00295.x>

- Lim, J. C., Kim, G., y Levine, R. L. (2013). Stereospecific oxidation of calmodulin by methionine sulfoxide reductase A. *Free Radical Biology and Medicine*, 61, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.004>
- Liu, L., Sun, L., Li, Z. H., Li, H. M., Wei, L. P., Wang, Y. F., y Qian, Q. J. (2013). BAIAP2 exhibits association to childhood ADHD especially predominantly inattentive subtype in Chinese Han subjects. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-9-48>
- Logue, M. W., Amstadter, A. B., Baker, D. G., Duncan, L., Koenen, K. C., Liberzon, I., ... Uddin, M. (2015, septiembre 14). The Psychiatric Genomics Consortium Posttraumatic Stress Disorder Workgroup: Posttraumatic Stress Disorder Enters the Age of Large-Scale Genomic Collaboration. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 40, pp. 2287–2297. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.118>
- Maher, B. S. (2015). Polygenic Scores in Epidemiology: Risk Prediction, Etiology, and Clinical Utility. *Current Epidemiology Reports*, 2(4), 239–244. <https://doi.org/10.1007/s40471-015-0055-3>
- Martens, G., y van Loo, K. (2009). Genetic and Environmental Factors in Complex Neurodevelopmental Disorders. *Current Genomics*, 8(7), 429–444. <https://doi.org/10.2174/138920207783591717>
- Martin, A. R., Gignoux, C. R., Walters, R. K., Wojcik, G. L., Neale, B. M., Gravel, S., ... Kenny, E. E. (2017). Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *American Journal of Human Genetics*, 100(4), 635–649. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.03.004>
- Martin, J., Taylor, M. J., y Lichtenstein, P. (2018, agosto 1). Assessing the evidence for shared genetic risks across psychiatric disorders and traits. *Psychological Medicine*, Vol. 48, pp. 1759–1774. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003440>
- Mayhew, A. J., y Meyre, D. (2017). Assessing the Heritability of Complex Traits in Humans: Methodological Challenges and Opportunities. *Current Genomics*, 18(4), 332. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170307161450>
- McGrath, J. J., Lim, C. C. W., Plana-Ripoll, O., Holtz, Y., Agerbo, E., Momen, N. C., ... De Jonge, P. (2020). Comorbidity within mental disorders: A comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29. <https://doi.org/10.1017/S2045796020000633>
- McHale, C. M., Osborne, G., Morello-Frosch, R., Salmon, A. G., Sandy, M. S., Solomon, G., ... Zeise, L. (2018, enero 1). Assessing health risks from multiple environmental stressors: Moving from G × E to I × E. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, Vol. 775, pp. 11–20. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.11.003>
- McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R. S., Thormann, A., ... Cunningham, F. (2016). The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-0974-4>
- Melroy-Greif, W. E., Gizer, I. R., Wilhelmssen, K. C., y Ehlers, C. L. (2017). Genetic influences on evening preference overlap with those for bipolar disorder in a sample of Mexican Americans and American Indians. *Twin Research and Human Genetics*, 20(6), 499–510. <https://doi.org/10.1017/thg.2017.62>
- Mergler, M., Driessen, M., Havemann-Reinecke, U., Wedekind, D., Lüdecke, C., Ohlmeier, M., ... Schäfer, I. (2018). Differential relationships of PTSD and childhood trauma with the course

- of substance use disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 93, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.07.010>
- Michaud, C. M. (2009). Global Burden of Infectious Diseases. En *Encyclopedia of Microbiology* (pp. 444–454). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-012373944-5.00185-1>
- Mies, G. W., Verweij, K. J. H., Treur, J. L., Ligthart, L., Fedko, I. O., Hottenga, J. J., ... Vink, J. M. (2018). Polygenic risk for alcohol consumption and its association with alcohol-related phenotypes: Do stress and life satisfaction moderate these relationships? *Drug and Alcohol Dependence*, 183, 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.10.018>
- Mitchell, K. J. (2012). What is complex about complex disorders? *Genome Biology*, 13(1), 237. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-1-237>
- Mockler, T. C., y Ecker, J. R. (2005). Applications of DNA tiling arrays for whole-genome analysis. *Genomics*, Vol. 85, pp. 1–15. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.10.005>
- Moreno-Estrada, A., Gignoux, C. R., Fernandez-Lopez, J. C., Zakharia, F., Sikora, M., Contreras, A. V, ... Bustamante, C. D. (2014). Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6189), 1280–1285. <https://doi.org/10.1126/science.1251688>
- Moskovitz, J., Walss-Bass, C., Cruz, D. A., Thompson, P. M., y Bortolato, M. (2014). Methionine sulfoxide reductase regulates brain catechol-O-methyl transferase activity. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 31(1). <https://doi.org/10.1017/S1461145714000467>
- Motulsky, A. G. (2006). Genetics of complex diseases. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 7(2), 167–168. <https://doi.org/10.1631/jzus.2006.B0167>
- Mueser, K. T., Drake, R. E., y Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717–734.
- Mullins, N., Bigdeli, T. B., Børglum, A. D., Coleman, J. R. I., Demontis, D., Mehta, D., ... Lewis, C. M. (2019). GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *American Journal of Psychiatry*, 176(8), 651–660. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18080957>
- Murcay, C. E., Lewinger, J. P., Conti, D. V., Thomas, D. C., y Gauderman, W. J. (2011). Sample size requirements to detect gene-environment interactions in genome-wide association studies. *Genetic Epidemiology*, 35(3), 201–210. <https://doi.org/10.1002/gepi.20569>
- Murray, C. J. L., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... Lopez, A. D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2197–2223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61689-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4)
- Nader, M. A., y Czoty, P. W. (2005, agosto). PET imaging of dopamine D2 receptors in monkey models of cocaine abuse: Genetic predisposition versus environmental modulation. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 162, pp. 1473–1482. *Am J Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1473>
- Nan, C., Li, Y., Jean-Charles, P. Y., Chen, G., Kreymerman, A., Prentice, H., ... Huang, X. (2010). Deficiency of methionine sulfoxide reductase A causes cellular dysfunction and mitochondrial damage in cardiac myocytes under physical and oxidative stresses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 402(4), 608–613. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.10.064>

- Ng, P. C., y Henikoff, S. (2003). SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Research*, 31(13), 3812–3814.
- Nishino, J., Ochi, H., Kochi, Y., Tsunoda, T., y Matsui, S. (2018). Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00227>
- Noh, M. R., Kim, K. Y., Han, S. J., Kim, J. I., Kim, H. Y., y Park, K. M. (2017). Methionine Sulfoxide Reductase A Deficiency Exacerbates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity via Increased Mitochondrial Damage and Renal Cell Death. *Antioxidants and Redox Signaling*, 27(11), 727–741. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6874>
- Nurnberger, J. I. J., Blehar, M. C., Kaufmann, C. A., York-Cooler, C., Simpson, S. G., Harkavy-Friedman, J., ... Reich, T. (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry*, 51(11), 844–849.
- Oien, D. B., Osterhaus, G. L., Latif, S. A., Pinkston, J. W., Fulks, J., Johnson, M., ... Moskovitz, J. (2008). MsrA knockout mouse exhibits abnormal behavior and brain dopamine levels. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(2), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.04.003>
- Ortiz-Medina, M. B., Perea, M., Torales, J., Ventriglio, A., Vitrani, G., Aguilar, L., y Roncero, C. (2018, noviembre 1). Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *International Journal of Social Psychiatry*, Vol. 64, pp. 690–704. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0020764018801690>
- Otto, J. M., Gizer, I. R., Bizon, C., Wilhelmson, K. C., y Ehlers, C. L. (2016). Polygenic Risk Scores For Cigarettes Smoked Per Day Do Not Generalize To A Native American Population. *Drug and alcohol dependence*, 167, 95–102. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.029>
- Pacini, M., Maremmani, A., y Maremmani, I. (2020). The Conceptual Framework of Dual Disorders and Its Flaws. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2098. <https://doi.org/10.3390/jcm9072098>
- Palmer, R. H. C., Brick, L., Nugent, N. R., Bidwell, L. C., McGeary, J. E., Knopik, V. S., y Keller, M. C. (2015). Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis and illicit drug dependence: genetics of vulnerability to drug dependence. *Addiction*, 110(3), 530–537. <https://doi.org/10.1111/add.12815>
- Pani, P. P., Maremmani, I., Trogu, E., Gessa, G. L., Ruiz, P., y Akiskal, H. S. (2010, mayo). Delineating the psychic structure of substance abuse and addictions: Should anxiety, mood and impulse-control dysregulation be included? *Journal of Affective Disorders*, Vol. 122, pp. 185–197. *J Affect Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.012>
- Parakh, P., y Basu, D. (2013, agosto). Cannabis and psychosis: Have we found the missing links? *Asian Journal of Psychiatry*, Vol. 6, pp. 281–287. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.03.012>
- Parvaz, M. A., Alia-Klein, N., Woicik, P. A., Volkow, N. D., y Goldstein, R. Z. (2011). Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. *Reviews in the Neurosciences*, 22(6), 609–624. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.055>
- Pasman, J. A., Verweij, K. J. H., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J. L., ... Vink, J. M. (2018). GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nature Neuroscience*, 21(9), 1161–1170. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>
- Patnala, R., Clements, J., y Batra, J. (2013, mayo 9). Candidate gene association studies: A

comprehensive guide to useful in silico tools. *BMC Genetics*, Vol. 14, p. 39. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-14-39>

- Pato, M. T., Sobell, J. L., Medeiros, H., Abbott, C., Sklar, B. M., Buckley, P. F., ... Pato, C. N. (2013). The genomic psychiatry cohort: partners in discovery. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 162B(4), 306–312. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32160>
- Polimanti, R., Agrawal, A., y Gelernter, J. (2017). Schizophrenia and substance use comorbidity: a genome-wide perspective. *Genome Medicine*, 9(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0423-3>
- Poorolajal, J., Haghtalab, T., Farhadi, M., y Darvishi, N. (2016). Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: a meta-analysis. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 38(3), e282–e291. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdv148>
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., y Reich, D. (2006). Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature Genetics*, 38(8), 904–909. <https://doi.org/10.1038/ng1847>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., y Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia*, Vol. 9, pp. 63-75.e2. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Pritchard, J. K., Stephens, M., y Donnelly, P. (2000). Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics*, 155(2), 945–959.
- Prochaska, J. J., Das, S., y Young-Wolff, K. C. (2017). Smoking, Mental Illness, and Public Health. *Annual Review of Public Health*, 38, 165–185. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044618>
- 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>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., ... Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Raffield, L. M., Cox, A. J., Hugenschmidt, C. E., Freedman, B. I., Langefeld, C. D., Williamson, J. D., ... Bowden, D. W. (2015). Heritability and genetic association analysis of neuroimaging measures in the Diabetes Heart Study. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1602.e7-1602.e15. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.008>
- Ramoz, N., Reichert, J. G., Smith, C. J., Silverman, J. M., Beshpalova, I. N., Davis, K. L., y Buxbaum, J. D. (2004). Linkage and Association of the Mitochondrial Aspartate/Glutamate Carrier SLC25A12 Gene with Autism. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 662–669. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.662>
- Rasmussen, I. S., Arefjord, K., Winje, D., y Dovran, A. (2018). Childhood maltreatment trauma: a comparison between patients in treatment for substance use disorders and patients in mental health treatment. *European Journal of Psychotraumatology*, 9(1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2018.1492835>
- Rebbeck, T. R., y Sankar, P. (2005, noviembre). Ethnicity, ancestry, and race in molecular epidemiologic research. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, Vol. 14, pp. 2467–2471. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05->

- Regier, D. A., Kuhl, E. A., y Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 12(2), 92–98. <https://doi.org/10.1002/wps.20050>
- Reiterer, M., Schmidt-Kastner, R., y Milton, S. L. (2019, diciembre 2). Methionine sulfoxide reductase (Msr) dysfunction in human brain disease. *Free Radical Research*, Vol. 53, pp. 1144–1154. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1662899>
- Reséndiz Escobar, E., Bustos Gamiño, M. N., Mujica Salazar, R., Soto Hernández, I. S., Cañas Martínez, V., Fleiz Bautista, C., ... Villatoro Velázquez, J. A. (2018). National trends in alcohol consumption in Mexico: results of the National Survey on Drug, Alcohol and Tobacco Consumption 2016-2017. *Salud mental*, Vol. 41, pp. 7–15. scielomx .
- Richert, T., Anderberg, M., y Dahlberg, M. (2020). Mental health problems among young people in substance abuse treatment in Sweden. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13011-020-00282-6>
- Ritter, M. L., Guo, W., Samuels, J. F., Wang, Y., Nestadt, P. S., Krasnow, J., ... Shugart, Y. Y. (2017). Genome Wide Association Study (GWAS) between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obsessive Compulsive Disorder (OCD). *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 83. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00083>
- Saavedra Solano, N., Berenzon Gorn, S., y Galván Reyes, J. (2016). Salud mental y atención primaria en México. Posibilidades y retos. *Atencion Primaria*, 48(4), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.05.005>
- Said, M. A., van de Vegte, Y. J., Zafar, M. M., van der Ende, M. Y., Raja, G. K., Verweij, N., y van der Harst, P. (2019, septiembre 1). Contributions of Interactions Between Lifestyle and Genetics on Coronary Artery Disease Risk. *Current Cardiology Reports*, Vol. 21. Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1177-x>
- Sakurai, T., Ramoz, N., Barreto, M., Gazdoui, M., Takahashi, N., Gertner, M., ... Buxbaum, J. D. (2010). Slc25a12 Disruption Alters Myelination and Neurofilaments: A Model for a Hypomyelination Syndrome and Childhood Neurodevelopmental Disorders. *Biological Psychiatry*, 67(9), 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.042>
- Savage, J. E., Salvatore, J. E., Aliev, F., Edwards, A. C., Hickman, M., Kendler, K. S., ... Dick, D. M. (2018). Polygenic Risk Score Prediction of Alcohol Dependence Symptoms Across Population-Based and Clinically Ascertained Samples. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 42(3), 520–530. <https://doi.org/10.1111/acer.13589>
- Sawallisch, C., Berhörster, K., Disanza, A., Mantoani, S., Kintscher, M., Stoenica, L., ... Kreienkamp, H. J. (2009). The insulin receptor substrate of 53 kDa (IRSp53) limits hippocampal synaptic plasticity. *Journal of Biological Chemistry*, 284(14), 9225–9236. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808425200>
- Scrucca, L., Fop, M., Murphy, T. B., y Raftery, A. E. (2016). Mclust 5: Clustering, classification and density estimation using Gaussian finite mixture models. *R Journal*, 8(1), 289–317. <https://doi.org/10.32614/rj-2016-021>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., ... Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 2, 22–57.
- Shields, A. E., Fortun, M., Hammonds, E. M., King, P. A., Lerman, C., Rapp, R., y Sullivan, P. F.

- (2005). The use of race variables in genetic studies of complex traits and the goal of reducing health disparities a transdisciplinary perspective. *American Psychologist*, 60(1), 77–103. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.60.1.77>
- Shih, R. A., Belmonte, P. L., y 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>
- Shyn, S. I., Shi, J., Kraft, J. B., Potash, J. B., Knowles, J. A., Weissman, M. M., ... Hamilton, S. P. (2011). Novel loci for major depression identified by genome-wide association study of Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression and meta-analysis of three studies. *Molecular Psychiatry*, 16(2), 202–215. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.125>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskov, V., ... Sklar, P. (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>
- Stein, D. J., Phillips, K. A., Bolton, D., Fulford, K. W. M., Sadler, J. Z., y Kendler, K. S. (2010). What is a mental/psychiatric disorder? from DSM-IV to DSM-V. *Psychological Medicine*, 40(11), 1759–1765. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992261>
- Stolk, R. P., Rosmalen, J. G. M., Postma, D. S., De Boer, R. A., Navis, G., Slaets, J. P. J., ... Wolffensbuttel, B. H. R. (2008). Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: A three-generation population-based study. *European Journal of Epidemiology*, 23(1), 67–74. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9204-4>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børghlum, A. D., Breen, G., ... 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>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., y O'Donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews. Genetics*, 13(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/nrg3240>
- Sun, T., Patoine, C., Abu-Khalil, A., Visvader, J., Sum, E., Cherry, T. J., ... Walsh, C. A. (2005). Neuroscience: Early asymmetry of gene transcription in embryonic human left and right cerebral cortex. *Science*, 308(5729), 1794–1798. <https://doi.org/10.1126/science.1110324>
- Swendsen, J., Conway, K. P., Degenhardt, L., Glantz, M., Jin, R., Merikangas, K. R., ... Kessler, R. C. (2010). Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: Results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addiction*, 105(6), 1117–1128. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02902.x>
- Team, R. D. C. (2008). R: A language and environment for statistical computing. *R Development Core Team*.
- Telles-Correia, D., Saraiva, S., y Gonçalves, J. (2018). Mental disorder-The need for an accurate definition. *Frontiers in Psychiatry*, 9(MAR), 64. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00064>
- The ENCODE Project Consortium. (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*, 489(7414), 57–74. <https://doi.org/10.1038/nature11247>
- The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nature Genetics*, 43(10), 969–976. <https://doi.org/10.1038/ng.940>
- Timpson, N. J., Greenwood, C. M. T., Soranzo, N., Lawson, D. J., y Richards, J. B. (2018, febrero

- 1). Genetic architecture: The shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nature Reviews Genetics*, Vol. 19, pp. 110–124. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.101>
- Torkamani, A., Wineinger, N. E., y 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>
- van der Sluis, S., Verhage, M., Posthuma, D., y Dolan, C. V. (2010). Phenotypic complexity, measurement bias, and poor phenotypic resolution contribute to the missing heritability problem in genetic association studies. *PLoS ONE*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013929>
- van Heugten – van der Kloet, D., y van Heugten, T. (2015). The classification of psychiatric disorders according to DSM-5 deserves an internationally standardized psychological test battery on symptom level. *Frontiers in Psychology*, 6, 1108. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01108>
- van Loo, K. M. J., y Martens, G. J. M. (2007). Genetic and environmental factors in complex neurodevelopmental disorders. *Current Genomics*, 8(7), 429–444. <https://doi.org/10.2174/138920207783591717>
- Vink, J. M., Treur, J. L., Pasman, J. A., y Schellekens, A. (2020). Investigating genetic correlation and causality between nicotine dependence and <scp>ADHD</scp> in a broader psychiatric context. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, ajmg.b.32822. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32822>
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., y Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American Journal of Human Genetics*, 101(1), 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. -J., Hitzemann, R., Logan, J., Schlyer, D. J., ... Wolf, A. P. (1993). Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse*, 14(2), 169–177. <https://doi.org/10.1002/syn.890140210>
- Volkow, N. D., y Koob, G. (2015, agosto 1). Brain disease model of addiction: Why is it so controversial? *The Lancet Psychiatry*, Vol. 2, pp. 677–679. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00236-9)
- Volkow, N. D., Koob, G. F., y McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/nejmra1511480>
- Volkow, N. D., y Morales, M. (2015, agosto 17). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*, Vol. 162, pp. 712–725. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Waddell, N. (2008). Microarray-based DNA profiling to study genomic aberrations. *IUBMB Life*, Vol. 60, pp. 437–440. <https://doi.org/10.1002/iub.57>
- Walss-Bass, C., Soto-Bernardini, M. C., Johnson-Pais, T., Leach, R. J., Ontiveros, A., Nicolini, H., ... Raventos, H. (2009). Methionine sulfoxide reductase: A novel schizophrenia candidate gene. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(2), 219–225. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30791>
- Wang, S., Ray, N., Rojas, W., Parra, M. V., Bedoya, G., Gallo, C., ... Ruiz-Linares, A. (2008). Geographic patterns of genome admixture in latin American mestizos. *PLoS Genetics*, 4(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000037>

- Wang, V. O., y Sue, S. (2005). In the eye of the storm : Race and genomics in research and practice. *American Psychologist*, 60(1), 37–45. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.60.1.37>
- Wang, Y., Guo, J., Ni, G., Yang, J., Visscher, P. M., y Yengo, L. (2020). Theoretical and empirical quantification of the accuracy of polygenic scores in ancestry divergent populations. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17719-y>
- Ward, K. (2006, agosto). Microarray technology in obstetrics and gynecology: A guide for clinicians. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 195, pp. 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.12.014>
- Watanabe, K., Stringer, S., Frei, O., Umićević Mirkov, M., de Leeuw, C., Polderman, T. J. C., ... Posthuma, D. (2019). A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nature Genetics*, 51(9), 1339–1348. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0481-0>
- Wilton, G., y Stewart, L. A. (2017). Outcomes of Offenders With Co-Occurring Substance Use Disorders and Mental Disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 68(7), 704–709. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500391>
- Yang, J., Lee, S. H., Goddard, M. E., y Visscher, P. M. (2011). GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *American Journal of Human Genetics*, 88(1), 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.11.011>
- Zaitlen, N., y Kraft, P. (2012a, octubre). Heritability in the genome-wide association era. *Human Genetics*, Vol. 131, pp. 1655–1664. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1199-6>
- Zaitlen, N., y Kraft, P. (2012b, octubre). Heritability in the genome-wide association era. *Human Genetics*, Vol. 131, pp. 1655–1664. Hum Genet. <https://doi.org/10.1007/s00439-012-1199-6>
- Zhu, Z., Zheng, Z., Zhang, F., Wu, Y., Trzaskowski, M., Maier, R., ... Yang, J. (2018). Causal associations between risk factors and common diseases inferred from GWAS summary data. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02317-2>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

10. ANEXOS

Tabla A1.

Participación en congresos realizados en el período doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.

Nombre del Congreso	Nombre del proyecto	Fecha	Modalidad
4to Encuentro Estudiantil del Instituto Nacional de Medicina Genómica.	Análisis de riesgos poligénicos para enfermedades psiquiátricas en patología dual en población mexicana y posibles desviaciones debido a la ancestría.	18 y 19 de Diciembre 2018	Cartel
3er Simposio Bases Científicas para regular el Uso Medicinal y los Riesgos de Cannabis.	Genómica de la Conducta y las Adicciones.	29 de Abril 2019	Ponente
Mesa redonda del 15 Aniversario del Instituto Nacional de Medicina Genómica	Impacto de la Farmacogenómica en las neurociencias y sus aplicaciones clínicas.	19 de Julio de 2019	Moderador
Seminario de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica.	Genómica de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016.	19 de Junio de 2020	Ponente
Seminario Interdisciplinario en Investigación sobre Envejecimiento 2020.	Secuenciación de exoma completo en una familia longeva con cosegregación de partículas de lipoproteínas de alta densidad grandes.	2 de Octubre 2020	Ponente
Virtual World Congress of Psychiatric Genetics.	Genome-Wide Association of Genetic Variants Reveals a Possible Mitochondrial Dysfunction Associated with Dual Pathology in the Mexican Population	19 al 22 de Octubre de 2020	Cartel

Tabla A2.

Publicaciones realizadas de los resultados de la tesis doctoral.

Título del Artículo	Primer/Co- autor	Revista	Año	FI
Exploratory Analysis of Polygenic Risk Scores for Psychiatric Disorders: Applied to Dual Diagnosis	Primer autor	Revista de Investigación Clínica	2019	1.192
The Identification of Admixture Patterns Could Refine Pharmacogenetic Counseling: Analysis of a Population-Based Sample in Mexico	Primer autor	Frontier in Pharmacology	2020	4.225
Genome-Wide Association Study Reveals a Possible Glutamatergic-Mitochondrial Dysfunction in Mexican Individuals with Psychiatric and Substance Use Comorbidity	Primer autor	Scientific Reports	2021	3.998
Association of FAAH p.Pro129Thr and COMT p.Ala72Ser with dual diagnosis by an analysis of next-generation sequencing: an exploratory analysis.	Primer autor	Brazilian Journal of Psychiatry	2021	1.904

EXPLORATORY ANALYSIS OF POLYGENIC RISK SCORES FOR PSYCHIATRIC DISORDERS: APPLIED TO DUAL DIAGNOSIS

JOSÉ J. MARTÍNEZ-MAGAÑA^{1,2}, THELMA B. GONZALEZ-CASTRO^{1,3}, ALMA D. GENÍS-MENDOZA^{2,4}, CARLOS A. TOVILLA-ZÁRATE⁵, ISELA E. JUÁREZ-ROJOP¹, ERASMO SAUCEDO-URIBE⁶, OSCAR RODRÍGUEZ-MAYORAL⁷, NURIA LANZAGORTA⁸, MICHAEL ESCAMILLA⁹, LUIS MACÍAS-KAUFFER¹⁰ AND HUMBERTO NICOLINI^{2,8*}

¹Academic Division of Health Sciences, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, Mexico; ²Genomics Laboratory of Psychiatric and Neurodegenerative Diseases, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Mexico City, Mexico; ³Multidisciplinary Academic Division of Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Jalpa de Méndez, Mexico; ⁴Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro", Servicios de Atención Psiquiátrica, Mexico City, Mexico; ⁵Multidisciplinary Academic Division of Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Mexico; ⁶Neurosciences Center, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico; ⁷Palliative Care Unit, Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City, Mexico; ⁸Grupo de Estudios Médicos y Familiares Carracci, Mexico City, Mexico; ⁹Department of Psychiatry and Center of Excellence in Neurosciences, Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, USA; ¹⁰Unit of Population Genomics Applied to Health, Faculty of Chemistry, Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto Nacional de Medicina Genómica, Mexico City, Mexico.



The Identification of Admixture Patterns Could Refine Pharmacogenetic Counseling: Analysis of a Population-Based Sample in Mexico

José Jaime Martínez-Magaña¹, Almá Delia Genis-Mendoza^{1,2}, Jorge Ameth Villatoro Velázquez^{3,4}, Beatriz Camarena⁵, Raul Martín del Campo Sánchez^{3,4}, Clara Fleiz Bautista^{3,4}, Marycarmen Bustos Gamiño³, Esbehidy Reséndiz³, Alejandro Aguilar⁵, María Elena Medina-Mora^{3,4*} and Humberto Nicolini^{1*}

OPEN ACCESS

Edited by:
Luis Abel Quiñones,
University of Chile, Chile

Reviewed by:
Evangelia Eirini Tsempiri,
University of Patras, Greece
Britt Drogemoller,
University of British Columbia, Canada

***Correspondence:**
Humberto Nicolini
hnicolini@unam.mx

¹ Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Mexico City, Mexico, ² Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro," Servicios de Atención Psiquiátrica, Mexico City, Mexico, ³ Unidad de Encuestas y Análisis de Datos, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), ⁴ Global Studies Seminar, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico (UNAM), Mexico City, Mexico, ⁵ Laboratorio de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM), Mexico City, Mexico



OPEN

Genome-wide association study of psychiatric and substance use comorbidity in Mexican individuals

José Jaime Martínez-Magaña^{1,2}, Alma Delia Genis-Mendoza^{2,3}, Jorge Ameth Villatoro Velázquez^{4,5}, Marycarmen Bustos-Gamiño⁴, Isela Esther Juárez-Rojop¹, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate⁶, Emmanuel Sarmiento³, Erasmo Saucedo⁷, Oscar Rodríguez-Mayoral⁸, Clara Fleiz-Bautista^{4,5}, Beatriz Camarena⁹, Alejandro Aguilar⁹, Thelma Beatriz Gonzalez-Castro¹⁰, María Elena Medina-Mora^{4,5} & Humberto Nicolini^{1,11}✉

The combination of substance use and psychiatric disorders is one of the most common comorbidities. The objective of this study was to perform a genome-wide association study of this comorbidity (*Com*), substance use alone (*Subs*), and psychiatric symptomatology alone (*Psych*) in the Mexican population. The study included 3914 individuals of Mexican descent. Genotyping was carried out using the PsychArray microarray and genome-wide correlations were calculated. Genome-wide associations were analyzed using multiple logistic models, polygenic risk scores (PRSs) were evaluated using multinomial models, and vertical pleiotropy was evaluated by generalized summary-data based Mendelian randomization. Brain DNA methylation quantitative loci (brain meQTL) were also evaluated in the prefrontal cortex. Genome-wide correlation and vertical pleiotropy were found between all traits. No genome-wide association signals were found, but 64 single-nucleotide polymorphism (SNPs) reached nominal associations ($p < 5.00e-05$). The SNPs associated with each trait were independent, and the individuals with high PRSs had a higher prevalence of tobacco and alcohol use. In the multinomial models all of the PRSs (*Subs*-PRS, *Com*-PRS, and *Psych*-PRS) were associated with all of the traits. Brain meQTL of the *Subs*-associated SNPs had an effect on the genes enriched in insulin signaling pathway, and that of the *Psych*-associated SNPs had an effect on the Fc gamma receptor phagocytosis pathway.

Tabla A3.

Publicaciones realizadas durante el periodo doctoral 6 de Febrero 2018- 22 de Enero 2021.

Título del Artículo	Primer Autor/Co-autor	Revista	Año	FI
Programa de detección del alelo APOE-E4 en adultos mayores mexicanos con deterioro cognitivo	Co-autor	Gaceta Médica de México	2018	0.170
Aplicación de la escala IGT-AD a pacientes mexicanos con trastorno neurocognitivo.	Co-autor	Psiquis	2018	NA
Association between Polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 Genes and Suicide Attempt: A Preliminary Case-Control Study in a Mexican Population.	Co-autor	Neurpsychobiology	2018	1.694
Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats	Co-autor	Metabolic Brain Disease	2019	2.726
Association between mitochondrial DNA and cognitive impairment in schizophrenia: study protocol for a Mexican population	Co-autor	Neuropsychiatric Disease and Treatment	2019	2.157
Variation in actionable pharmacogenetic markers in natives and mestizos from Mexico	Co-autor	Frontiers in Pharmacology	2019	4.225
Genetic Polymorphisms of CCDC26 rs891835, rs6470745, and rs55705857 in Glioma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis	Co-autor	Biochemical Genetics	2019	2.027
Association between polymorphisms of NOS1, NOS2 and NOS3 genes and suicide behavior: a systematic review and meta-analysis	Co-autor	Metabolic Brain Disease	2019	2.726
Genome-wide association study of suicide attempt in a Mexican population: a study protocol	Co-autor	BMJ Open	2019	2.496

Differential effects on neurodevelopment of FTO variants in obesity and bipolar disorder suggested by in silico prediction of functional impact: An analysis in Mexican population	Co-autor	Brain and Behavior	2019	2.091
Genetic association analysis of 5-HTR2A gene variants in eating disorders in a Mexican population	Co-autor	Brain and Behavior	2019	2.091
Identification of gene ontology and pathways implicated in suicide behavior: systematic review and enrichment analysis of GWAS studies	Co-autor	American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics	2019	3.387
Exploratory Analysis of Rare and Novel Variants in Mexican Patients Diagnosed with Schizophrenia and Dementia	Primer Autor	Revista de Investigación Clínica	2019	1.192
Exploratory analysis of genetic variants influencing molecular traits in cerebral cortex of suicide completers	Co-autor	American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics	2019	3.387
Gene-level genome-wide association analysis of suicide attempt, a preliminary study in a psychiatric Mexican population	Co-autor	Molecular Genetics and Genomic Medicine	2019	1.995
Association between APOE polymorphisms and lipid profile in Mexican Amerindian population	Primer Autor	Molecular Genetics and Genomic Medicine	2019	1.995
Análisis del polimorfismo rs1051730 de CHRNA3 en pacientes con patología dual en población mexicana	Co-autor	Revista de Neurología	2019	0.562
Análisis exploratorio de potenciales evocados auditivos y APOE-E4 como posibles marcadores de deterioro cognitivo en mujeres mexicanas de edad avanzada	Co-autor	Revista Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental	2020	NA
Sex differences in brain gene expression among suicide completers	Co-autor	Journal of Affective Disorders	2020	3.892
Brain Gene Expression-DNA Methylation Correlation in Suicide Completors: Preliminary Results	Co-autor	Revista de Investigación Clínica	2020	1.192

High polygenic burden is associated with blood DNA methylation changes in individuals with suicidal behavior	Co-autor	Journal of Psychiatric Research	2020	3.745
Brain gene expression profiling of individuals with dual diagnosis who died by suicide	Co-autor	Journal of Dual Diagnosis	2020	1.231
Advanced paternal age as a risk factor for autism spectrum disorder in a Mexican population	Co-autor	Salud Mental	2020	0.160
Copy number variants in siblings of Mexican origin concordant for schizophrenia or bipolar disorder	Co-autor	Psychiatry Research	2020	2.118
Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p.Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: preliminary results	Co-autor	Psychiatry Research	2020	2.118
Identification of high impact variants in TREM2 and ABCA7 in Mexican individuals diagnosed with Alzheimer's disease	Co-autor	Revista Mexicana de Psiquiatría y Salud Mental	2020	NA

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.