

ACTUALIZACION POR TEMAS

Los nexos genéticos (*linkage*) de las entidades psiquiátricas

Humberto Nicolini*

Summary

In this paper are reviewed the most important aspects of linkage analysis techniques. We briefly describe the basic approaches in family, molecular biology and statistical analysis of linkage studies. Also, the major studies which demonstrate the existence of genes linked to mental disorders are discussed. This provides a better understanding of the current contributions of this technique to Psychiatry.

Resumen

En el presente trabajo se revisan los aspectos más importantes del método de correlación, nexo, o asociación genética. Se describen brevemente los diferentes enfoques -familiar, de biología molecular y estadístico- utilizados en el análisis de la correlación genética. También se discuten los principales estudios que han podido demostrar la presencia de genes relacionados con enfermedades mentales. Esta información nos permite comprender mejor las contribuciones de este método a la psiquiatría.

Introducción

El nexo o enlace genético ha mostrado ser una herramienta muy útil en el estudio de ciertos trastornos psiquiátricos, lo mismo que en otras áreas de la medicina, por lo que es pertinente una revisión del tema.

En un principio, a la identificación de una proteína anormal le seguía el estudio del gene que la codificaba; ahora se sigue el proceso a la inversa, es decir, primero se trata de estudiar el gene y posteriormente a su producto. Gracias a los métodos para el estudio de los nexos genéticos y el ADN recombinante, es posible conocer al gene antes que a la proteína anormal; a esto también se le ha llamado "genética reversa"(1).

Las bases hereditarias de los trastornos mentales han sido ampliamente documentadas gracias a las distintas estrategias de análisis genético, como los estudios de familia, de gemelos y de adopción(2,3,4).

La metodología del ADN recombinante ha revolucionado a la genética humana, lo que ha tenido claras repercusiones en el campo de la psiquiatría. Los anteriores estudios de correlación genética en psiquiatría,

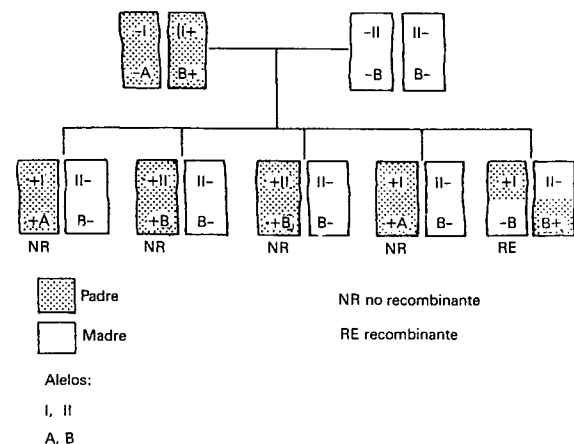
sin la ayuda del ADN recombinante, han producido resultados muy limitados, puesto que sólo una porción muy pequeña del genoma podía ser razonablemente estudiada con los marcadores polimórficos disponibles(3,5,6).

La búsqueda actual de marcadores genéticos relacionados con enfermedades psiquiátricas parece mucho más promisoría, debido a que la genética molecular ha proporcionado un gran número de estos marcadores, y a que es posible una mejor identificación de los fenotipos, en base a los actuales sistemas para el diagnóstico de las enfermedades mentales(7,8,9,10).

Cuando un gene se encuentra presente en un individuo en dos o más formas alélicas, claramente distinguibles (como los grupos sanguíneos A y B), cada alelo puede ser utilizado para rastrear el cromosoma del cual fue heredado.

Si dos genes se encuentran muy cercanos uno del otro, frecuentemente pasarán juntos a la progenie. En ocasiones sucede que estos genes no segregan juntos, debido a la ocurrencia de una recombinación, es decir, de un intercambio de material genético entre cromátidas homólogas (fig. 1). La frecuencia con la cual estos eventos de recombinación suceden entre dos genes, es utilizada como una medida de la distancia que separa sus *loci* (11,12,13).

FIGURA 1
Recombinación genética



* Becario UNAM-IMP

Neuropsychiatric Institute, 48-241. University of California, 760 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90024, EUA.

Los marcadores genéticos útiles para rastrear la segregación de los genes deben de mostrar gran variación entre sus alelos (polimorfismos); desafortunadamente, no existe gran variedad de proteínas descritas que muestren una alta frecuencia de polimorfismos(14). Este problema ha podido resolverse por medio del ADN recombinante, creando artificialmente estos polimorfismos.

Las enzimas conocidas como endonucleasas de restricción cortan el ADN en donde reconocen ciertas secuencias particulares a cada una de ellas. Una alteración en el genoma, de una sola base en el sitio de reconocimiento de la enzima, hace que la enzima no realice el corte, dando como resultado lo que se conoce como polimorfismos en la longitud de los fragmentos de los sitios de restricción (PLFR)(11).

Existe gran variedad de enzimas de restricción, lo que se ha traducido en un gran número de PLFR, que ha generado una amplia fuente de marcadores del ADN. Estos muestran claros patrones de herencia en humanos, lo que ha permitido la construcción de un mapa del genoma humano, que actualmente consta de más de 3,500 genes localizados en sus cromosomas (13,15,16).

La disposición de esta gran cantidad de marcadores hace de la correlación genética una poderosa estrategia para el estudio de los trastornos psiquiátricos mayores.

Descripción de la técnica

Estudio de las familias

El objetivo principal del método para el estudio de los nexos genéticos, es el conocimiento del patrón de herencia de los marcadores genéticos junto con los de la enfermedad. Una cosegregación intrafamiliar significativa de la herencia del gene anormal con el marcador, nos indica que alguna información genética alrededor del *locus* marcado se encuentra involucrada en la determinación de quién es afectado por la enfermedad.

Los estudios de la transmisión genética de las enfermedades psiquiátricas son complicados por varias razones: la falta de pureza de los diagnósticos clínicos, la variabilidad en las edades de inicio de la enfermedad, la penetración incompleta de los genotipos susceptibles y los sesgos estadísticos en el análisis de segregación, a causa de la baja reproducción de los individuos enfermos(3,4,8).

También es necesario considerar que los trastornos psiquiátricos muy probablemente son heterogéneos en cuanto a su etiología, con la posibilidad de varios subtipos tanto genéticos como ambientales(17,18).

Estos factores deben de ser tomados en cuenta al analizar los datos de las familias, y aunque al considerar la totalidad de la muestra pueda ser excluida la posibilidad de transmisión por un *locus* mayor, un subgrupo importante de familias puede presentar un *locus* único. Por otro lado, el ambiente no puede simular la cosegregación de genes enlazados; así, la confirmación de una relación entre el marcador y el supuesto gene de la enfermedad, confirma la existencia de un

locus en el genoma que contribuye de una manera importante en la etiología(19).

Por otro lado, es importante no confundir el nexo o enlace genético (*linkage*) con la asociación, la cual se refiere a la expresión de dos características juntas, en una frecuencia mayor a la esperada por el azar(14).

Considerando la anterior información, es necesario seleccionar a familias que posean ciertas características más favorables para estudiar la correlación genética como:

a) Genealogía con extensión multigeneracional, sin incluir a familiar de segundo grado, ya que esto aumenta mucho la muestra y por lo tanto el trabajo clínico, sin haber mostrado mayor eficiencia en el análisis estadístico(8,18,19).

b) Familias con muchos hermanos, puesto que partiendo de la aseveración de que el marcador se encuentra relacionado con el gene de la enfermedad, al encontrar grupos de hermanos afectados, éstos van a tener en el *locus* marcador el mismo genotipo, con una frecuencia mayor que la esperada al azar. Este tipo de familias es especialmente informativa en enfermedades con una baja frecuencia en la población o bien con un patrón de herencia autosómico recesivo, como en algunos casos de esquizofrenia (3).

c) La mayor pureza posible en el diagnóstico del probando y en el de los familiares afectados, lo que se traduce en una mayor homogeneidad en los grupos de estudio. Dentro de esta área se han logrado avances importantes con la utilización de entrevistas estructuradas en base a esquemas diagnósticos como el RDC y DSM-III-R(4,7).

Resulta evidente que el estudio de genealogías o ascendencia en poblaciones que son genéticamente homogéneas, como la población Amish en Pennsylvania, es más deseable(20). Desafortunadamente estas oportunidades son raras y la mayoría de los investigadores cuentan con genealogías de tamaño moderado.

Biología molecular

El propósito de la técnica es el analizar el ADN del probando y de los familiares, para tratar de establecer si el marcador propuesto (PLFR) está siendo heredado a la par con la enfermedad.

La técnica de laboratorio para la demostración de PLFR se hace a través del método Southern(21), el cual se encuentra bien estandarizado para su uso rutinario, aunque futuros avances no serían inesperados.

El primer paso es aislar el ADN a partir de la fracción linfocitaria de una muestra de sangre periférica (20 cc aproximadamente)(22). Partiendo de la base de que cada célula de un individuo tiene esencialmente el mismo genotipo y por lo tanto el mismo contenido de ADN, el ácido nucléico obtenido de las células blancas puede ser usado para revelar el genotipo de cualquier tejido.

Para la extracción del ADN, las células son lisadas con enzimas proteolíticas y detergente, y el ADN es purificado por extracción con fenol. Este ADN se digiere con las enzimas de restricción. Los fragmentos resultantes son separados en base a su tamaño, por medio de electroforesis en un gel de agarosa. Estos

fragmentos en el gel (PLFR) son calentados para separar la doble cadena del ADN y posteriormente se transfieren a una membrana de nitrocelulosa (Southern), donde queda "atrapado" el ADN de acuerdo con su original patrón de electroforesis. De esta manera, al permanecer el ADN inmovilizado, puede hibridarse (unirse con la secuencia de bases que le son complementarias), con el segmento de ADN marcado radioactivamente, que se utiliza como detector. La marca radioactiva hace posible localizar la posición de los fragmentos, revelando su tamaño.

Para identificar un PLFR se necesita encontrar un detector que sea complementario al ADN que ha generado el corte de la enzima de restricción. Este segmento de ADN es escogido, frecuentemente al azar, de una colección de fragmentos clonados de ADN, representando al genoma humano completo (biblioteca de ADN). Posteriormente es marcado radioactivamente y se hibridiza con los fragmentos de ADN que han sido cortados por ciertas enzimas de restricción; si las bandas radioactivas aparecen en distintos lugares en las muestras de diferentes individuos, el ADN clonado ha detectado el patrón variable de corte que resulta de un polimorfismo de ADN (PLFR).

El detector y el PLFR al cual identifica, constituyen un sistema de marcaje genético único. Este ADN marcador, definido por el PLFR, se encuentra en una forma u otra en cada individuo sano o enfermo. Si una enfermedad genética es transmitida junto con un alelo particular del PLFR, se puede deducir que el gene mutado se encuentra en la misma región cromosómica que el marcador. El detector puede siempre encontrar al cromosoma portador del PLFR, y por lo tanto, al gene de la enfermedad.

Uso de ADN repetitivo

Existe en el genoma un tipo de ADN que es altamente repetitivo en sus secuencias, y que se agrega en series(3). Estas regiones presentan un alto grado de polimorfismos. Algunos grupos de investigadores (13,23), han aislado clonas de este ADN, a las que han llamado "minisatélites", las cuales presentan la ventaja de poder analizar simultáneamente alrededor de 25 marcadores. Recientemente esta sofisticada estrategia ha sido aplicada a una familia con trastorno bipolar, sin que se haya podido establecer una correlación genética(23).

Electroforesis de proteínas de dos dimensiones y alta resolución

Este método, no basado en técnicas de genética molecular, permite la identificación de 42 sistemas polimórficos independientes de proteínas, mostrando herencia mendeliana y estricta concordancia genotípica en gemelos monozigóticos. Debido a ello, parece constituir una buena opción para los actuales estudios de correlación genética, junto con los estudios de enlace con PLFR(24).

Análisis estadístico de la correlación genética

El análisis de los nexos genéticos está basado en el estudio del patrón de herencia en familias de rasgos genéticamente variables, sean estos PLFR, polimorfismos clásicos de proteínas, o mutaciones genéticas heredadas que originan genes anormales que causan alguna enfermedad. Los genes o marcadores de ADN que se encuentran físicamente muy cerca en el mismo cromosoma, tienen menos probabilidad de llegar a separarse, que los genes que se encuentran a mayor distancia entre sí, en el momento de la recombinación.

La medida de la evidencia de un nexo genético es el índice lod (Z); este término es una abreviación de "logaritmo de las probabilidades" (del inglés "log of the odds"). El índice lod es el resultado de pruebas estadísticas que permiten al investigador juzgar la fuerza de los datos a favor del nexo genético. Los índices lod se calculan separadamente para cada familia, y por lo tanto se pueden agregar, pudiéndose acumular datos de distintas familias y detectar de una manera más precisa el nexo genético. Un índice lod > 3 favorece un nexo de 1000:1, en tanto que uno < -2 excluye el nexo (11,12).

En base al estudio de los fenotipos, se pueden establecer los genotipos, y de esta manera determinar la existencia de genotipos recombinantes o no recombinantes. El cociente de la división del número de sujetos recombinantes entre los no recombinantes, nos da como resultado la fracción de recombinación (*Theta*), que es la probabilidad con la cual una recombinación ocurre y también una medida de la distancia genética entre los marcadores.

El índice lod es calculado a distintos valores de la fracción de recombinación y se reporta en una tabla como la que se muestra en la fig. 2. La fracción de recombinación relacionada con el valor máximo del índice lod es aceptada como la mejor estimación de la recombinación entre los marcadores. Un índice lod > 3 y una baja frecuencia de recombinación nos dice que los marcadores se encuentran muy cercanos entre sí.

FIGURA 2
Tabla de índice lod (z)

Theta	0.0	0.05	0.10	0.20	0.30	0.40
Z						
detector I	3.0*	2.3	2.1	1.85	1.30	0.75
detector II	-2.6**	-1.9	-0.8	-0.1	-0.04	-0.02

* Nexos genéticos confirmados

**Nexo genético excluido

Otros parámetros, como las frecuencias de haplotipos y alelos, el modo de herencia (autosómica o ligada al sexo), las correcciones en cuanto a la edad de inicio para enfermedades que se manifiestan únicamente en la vida adulta, los fenotipos cuantitativos, y la complejidad de la estructura familiar (por ej. numerosos descendientes), hacen necesario el manejo de la informa-

ción por medio de programas computarizados diseñados para estos estudios(25,26).

Aplicaciones en psiquiatría

La entrada de la genética molecular en la psiquiatría ha sido posible gracias a los estudios de correlación genética. En 1987, Egeland y cols(27) lograron determinar la correlación genética en familias de probandos con trastorno bipolar, pertenecientes a la población Amish, utilizando marcadores genéticos en el cromosoma 11. Los marcadores usados fueron el gene de la insulina (INS) y un oncogene (HRAS1), obteniendo índices lod de 2.63 y 4.32 respectivamente, a una frecuencia de recombinación de cero (Theta=0.0), lo que es muy sugestivo de nexo genético en una proporción de 10,000 a 1, en favor del nexo, en el caso del marcador HRAS1. Estos resultados no pudieron ser replicados en diferentes series de estudios en familias de Islandia y Norteamérica(15,28). Sin embargo, en un reciente reporte de una familia en Francia(29), corroboraron el hallazgo de Egeland, aunque con un índice lod menor (1.2 con Theta=0.15).

Por otro lado, otros grupos de investigadores (30,31), utilizando marcadores tradicionales del cromosoma X (no PLFR), han encontrado evidencia de correlación con un índice lod=2.9, Theta=0.0, y lod=3.1 con Theta=0.11, lo que nos indica que existen varios genes que predisponen a la misma enfermedad (heterogenia). Este hecho limita el uso de esta técnica para detectar sujetos en riesgo en la población en general, pero abre importantes áreas de investigación en el estudio de los trastornos afectivos.

Otro trastorno psiquiátrico para el cual se ha podido establecer una correlación utilizando marcadores protéticos polimórficos, es el trastorno de pánico, donde se encontró un nexo con la alfa-haptoglobina localizada en cromosoma(16), dando un índice lod=2.27 con Theta=0.0. El siguiente paso es corroborar este nexo

con el marcador de ADN disponible para este detector(32).

La enfermedad de Alzheimer ha sido también exitosamente situada por medio de PLFR en el cromosoma 21, obteniéndose un índice lod=2.37 con Theta=0.08(33). Sin embargo, como señala un reciente estudio, también existe heterogeneidad(34).

Finalmente, el más importante logro en la determinación de correlaciones genéticas, la demostración de la presencia de un gene único en algunas formas de esquizofrenia (lod=6.49, Theta=0.08(54), en tanto que con otras enfermedades psiquiátricas existe una heterogenia, como lo señala otro reporte(55).

Existen otros estudios en los que se ha tratado de establecer sin éxito un nexo genético para otras enfermedades mentales, como el autismo, la depresión, el trastorno esquizoafectivo, la esquizofrenia y el síndrome de Tourette (4,35,36,37,38,39,40,41).

Conclusiones

La investigación referente a los trastornos psiquiátricos por medio de marcadores del ADN es un área sólidamente establecida. Las futuras aportaciones por medio de esta tecnología, indiscutiblemente abrirán nuevos caminos en el entendimiento de la psicopatología.

El diagnóstico por medio del ADN en la psiquiatría permitirá la identificación de aquellos individuos en riesgo, y conducirá al diseño de nuevos estudios para una mejor comprensión de las interacciones entre los genes y el medio ambiente, así como a la precisa identificación del efecto bioquímico o fisiológico de los genes responsables de algunas enfermedades mentales.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco los valiosos comentarios de Karen Weissbacker Ph D, M A Spence Ph y Dr. J R de la Fuente, a este trabajo.

REFERENCIAS

1. ORKIN S: Reverse genetics and human disease. *Cell* 47:845-850, 1986.
2. BERTELSEN A: Controversies and consistencies in psychiatric genetics. *Acta Psychiatrica Scan* (suppl) 319 (71):61-75, 1985.
3. GERSHON E, MERRIL C, GOLDIN L, DeLISI L, BERRITTI-NI W, NURNBERGER J: The role of molecular genetics in psychiatry. *Biol Psychiatry* 22:1388-1405, 1987.
4. WEISSMAN M, MERIKANGAS K, JOHN K, WICKRAMARATNE P, PRUSSOFF B, KIDD K: Family-genetic studies of psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 43:1104-1116, 1986.
5. MENDEWICZ J, LINKOWSKI P, WILMOTTE J: Linkage between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and manic depressive psychosis. *Brit J Psychiat* 137: 337-342, 1980.
6. BASSET A, JONES B, MCGILLIRAY B, PANTZAR J: Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *The Lancet* 9:799-801, 1 abril, 1988.
7. ENDICOTT J, SPITZER R: A diagnostic interview. The schedule of affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 35:837-844, 1978.
8. KIDD K: Research design considerations for linkage studies of affective disorders using recombinant DNA markers. *J Psychiat Res* 21(4):551-557, 1987.
9. GUSELLA J, TANZI R, ANDERSON M, HOBBS W, GIBBONS K, RASCHTCHIAN R, GILLIAM C, WALLACE M, WEXLER M, CONNEALLY M: DNA markers for nervous system diseases. *Science* 225:1320-1326, 1984.
10. MARTIN J: Genetic linkage in neurological diseases. *N Eng J Med* 316(16):1018-1019, 1987.
11. BOLSTEIN D, WHITE R, SKOLNICK M, DAVIS R: Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Human Genet* 32:314-331, 1980.
12. WATKINS P: Restriction fragment length polymorphism (RFLP): applications in human chromosome mapping and genetic disease. *Biotechniques* 6(4):310-320, 1988.
13. WHITE R, LALOUEL J: Chromosome mapping with DNA markers. *Sci-Am* 258(2):40-48, 1988.
14. WEITKAMP L, STANCER H, PERSAD E, FLOOD C, GUTTORMSEN S: Depressive disorders and HLA. *N Eng J Med* 305(22):1301-1306, 1981.

15. DETERA-WALDEIGH S, BERRETTINI W, GOLDIN L, BOORMAN D, ANDERSON S, GERSHON E: Close linkage of c-Harvey-ras-I and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. *Nature* 325:806-808, 1987.
16. Cytogenetics and cell genetics. Human gene mapping 9. Paris conference (1987). 46/1-4/87. Karger Publishers, 1987.
17. BARON M, RISCH N: The spectrum concept of schizophrenia: evidence for a genetic-environmental continuum. *J Psychiat Res* 21(3):257-267, 1987.
18. KOLATA G: Manic-depression gene tied to chromosome 11. *Science* 235:1139-1140, 1987.
19. SPENCE M: Genetic linkage: Sampling issues and multi-point mapping. *J Psychiat Res* 21(4):631-637, 1987.
20. KIDD J, EGELAND J, PAKSTIS A, CASTIGLIONE C, PLETCHER B, MORTON L, KIDD K: Searching for a major genetic locus for affective disorder in the old order Amish. *J Psychiat Res* 21(4):577-580, 1987.
21. SOUTHERN E M: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 98:503-517, 1975.
22. GOSENS M, YAI-KAN Y: DNA analysis in the diagnosis of hemoglobin disorders. *Methods in Enzymology* 76:805-817, 1981.
23. HODGKINSON S, GURLING G, MARCHBANKS R, McINNIS M, PETURSSON H: Minisatellite mapping in manic depression. *J Psychiat Res* 21(4):589-596, 1987.
24. GOLDMAN D, MERRILL C: Protein polymorphism detected by two-dimensional electrophoresis: an analysis of overall informativeness of a panel of linkage markers. *J Psychiat Res* 21(4):597-608, 1987.
25. LATHROP GM, LALOUEL J, JULIER J, OTT J: Multilocus linkage analysis in humans. *Am J Hum Genet* 31:761-762, 1985.
26. HODGES, MORTON L, TIDEMANN S, KIDD K, SPENCE MA: Age of onset correction available for linkage analysis. (LIPED). *Am J Hum Genet* 31:761-762, 1979.
27. EGELAND J, GERHARD D, PAULS D, SUSSEX J, KIDD K, ALLEN C, HOSTETTER A, HOUSMAN D: Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 325:783-787, 1987.
28. HODKINSON S, SHERRINGTON R, GURLING H, MARCHBANKS R, REEDERS S, MALLETT J, McINNIS M, PETURSSON H, BRYNJOLFSSON J: Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic-depression. *Nature* 325:805-806, 1987.
29. KLUZNIK J, ORR H, RICH S, KOLLER B, DUVICK L: Linkage of bipolar I to chromosome 11. Abstract, American Psychiatric Association Annual Meeting (302), Montreal, 1988.
30. BARON M, RISCH N, HAMBURGER R, MANDEL B, KUSHNER S, NEWMAN M, DRUMER D, BELMAKER R: Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 326:289-292, 1987.
31. MENDLEWICZ J, SEVY S, BROCAS H, SIMON P, CHARON F, LEGROS S, VASSART G: Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *The Lancet* 30:1230-1232, 10. mayo 1987.
32. CROWE R, NOYES R, WILSON A, ELSTON R, WARD L: A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 44:933-937, 1987.
33. GEORGE-HYSLOP P, TANZI R, POLINSKY R, HAINES J, NEE L, WATKINS P, MYERS R, FELDMAN R, POLLEN D, DRACHMAN D, GROWDON J, BRUNI A, FONCIN J, SALMON D, FROMMELT P, AMADUCCI L, SORBI S, PLACENTINI S, STEWART G, HOBBS W, CONNEALLY M, GUSELLA J: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235:885-890, 1987.
34. SCHELLENBERG G, BIRD T, WIJSMAN E, MOORE D, BOEHNKE M, BRYANT E, LAMPE T, NOCHLIN D, SUMI S, DEEB S, BEYREUTHER K, MARTIN G: Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science* 241:1507-1510, 1988.
35. TANNA V, GO R, WINOKUR G, ELSTON R: Possible linkage between group specific component (Gc protein) and pure depressive disease. *Acta Psychiat Scand* 55:111-115, 1977.
36. SPENCE Ma, RITVO E R, MARAZITA M, FUNDERBURK S, SPARKES R, FREEMAN B: Gene mapping studies with the syndrome of autism. *Beh Gen* 15:1-13, 1985.
37. FEDER J, GURLING H, DARBY J, CAVALLI-SFORZA L: DNA restriction fragment analysis of the proopiomelanocortin gene in schizophrenia and bipolar disorders. *Am J Hum Genet* 37:286-294, 1985.
38. GOLDIN L, DeLISI L, GERSHON E: Relationship of HLA to schizophrenia in 10 nuclear families. *Psychiat Res* 20:69-77, 1987.
39. DETERA-WALDEIGH S, De MIGUEL C, BERRETTINI W, DeLISI L, GOLDIN R, GERSHON E: Neuropeptide gene polymorphism in affective disorder and schizophrenia. *J Psychiat Res* 21(4):581-587, 1987.
40. COMINGS D, COMINGS B: Evidence for an X-linked modifier gene affecting the expression of Tourette syndrome and its relevance to its increasing frequency of speech, cognitive and behavioral disorders in males. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:2551-2555, 1986.
41. PAULS D, COHEN D, KIDD K, LECKMAN J: Tourette syndrome and neuropsychiatric disorders: is there a genetic relationship? (letter). *Am J Hum Genet* 43:206-209, 1988.
42. ROBERTSON M: Molecular genetics of the mind. *Nature* 325(26):755, febrero 1987.
43. BARNES D: Brain architecture: Beyond genes. *Science* 233:155-156, 1986.
44. GERHARD D, EGELAND J, PAULS D, HOUSMAN D: Search for a gene that predisposes individuals to BPI disorder. *J Psychiat Res* 21(4):569-575, 1987.
45. OSTRER H, HEJTMANCIK F: Prenatal diagnosis and carrier detection of genetic diseases by analysis of deoxyribonucleic acid. *J Pediatrics* 112(5):679-687, 1988.
46. MARX J: Multiplying genes by leaps and bounds. *Science* 240:1408-1410, 1988.
47. GOTTESMAN I, McGUFIN P, FARMER A: Clinical genetics as clues to the "real" genetics of schizophrenia. *Schizop Bull* 13(1):23-47, 1987.
48. RASMUSSEN S, TSUANG M: Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 143:317-322, 1986.
49. DAIGER S, CHAKRABORTY R, GUTTLER F, LIDSKY A, KOCH R, WOO S: Polymorphic DNA haplotypes at the phenylalanine hydroxylase locus in prenatal diagnosis of phenylketonuria. *The Lancet* 229-232, 10. febrero 1986.
50. FOLSTEIN S, RUTTER M: Autism: Familial aggregation and genetic implications. *J Aut Devel Dis* 18(1):3-29, 1988.
51. ANDERTON B: Progress in molecular pathology. *Nature* 325:658-659, 1987.
52. MALLETT J, DUMAS S, DARMON M, BIGUET F, GRIMA B, HORELLOU P, LAMOUREUX A: Molecular genetics of catecholamines as an approach to the biochemistry of manic depression. *J Psychiat Res* 21(4):559-568, 1987.
53. RISCH N, BARON M, MENDLEWICZ J: Assessing the role of X-linked inheritance in bipolar-related major affective disorder. *J Psychiat Res* 20(4):275-278, 1986.
54. SHERRINGTON R, BRYNJOLFSSON J, PETURSSON H, POTTER M, DUDLESTON K, BARRACLOUGH B, WASMUTH J, DOBBS M, GURLING H: Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336:164-167, 1988.
55. KENNEDY J, GIUFFRA L, MOISES H, CAVALLI-SFORZA L, PAKSTIS A, KIDD J, CASTIGLIONE C, SJOGREN B, WETTERBERG L, KIDD K: Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern Swedish pedigree. *Nature* 336:167-170, 1988.