

# **MODULO 6: FARMACOGENÉTICA Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS**

## **Tema 9: Farmacogenética y enfermedades psiquiátricas**

### **AUTORES:**

**Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga**

Servicio de Psiquiatría

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Barcelona.

**Dra. Crisitina Sánchez-Mora**

Laboratorio de Psiquiatría Genética

Servicio de Psiquiatría

Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Barcelona

**Dra. Marta Ribasés Haro**

Laboratorio de Psiquiatría Genética

Servicio de Psiquiatría

Vall d'Hebron Institut de Recerca.

Barcelona

## 1. INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se van a tratar diferentes aspectos de la farmacogenética aplicada a las enfermedades psiquiátricas. Se centra fundamentalmente en los tratamientos farmacológicos empleados en patologías psiquiátricas que tienen un marcado trasfondo biológico, como la esquizofrenia, la depresión mayor y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “La salud es un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no sólo la ausencia de enfermedad” y la salud mental es definida como “la forma de relacionarse con otros de la familia, el trabajo, el ocio y la comunidad en general”. Un trastorno o enfermedad mental es por tanto una alteración de tipo emocional, cognitivo y/o comportamiento, en que quedan afectados procesos psicológicos básicos como son la emoción, la motivación, la cognición, la conciencia, la conducta, la percepción, la sensación, el aprendizaje, el lenguaje, etc. Lo que dificulta a la persona su adaptación al entorno cultural y social en que vive y crea alguna forma de malestar subjetivo.

No es fácil establecer una causa-efecto en la aparición de la enfermedad mental sino que son múltiples y en ella confluyen factores biológicos (carga genética, alteraciones bioquímicas, metabólicas, etc), factores psicológicos (vivencias del sujeto, aprendizaje, etc) y factores sociales (cultura, ámbito social y familiar, etc) que pueden influir en su aparición. Esta situación, que puede parecer específica de la patología psiquiátrica, no es muy diferente a la que encontramos en otras especialidades de la medicina.

Según los datos aportados por la OMS, en la actualidad más de 400 millones de personas sufren trastornos mentales a nivel mundial. Estas patologías generan una gran repercusión social, psicológica y económica, ya que cinco de los diez trastornos más discapacitantes son patologías psiquiátricas. En el año 2020, este tipo de trastornos serán los mayores responsables de la carga de enfermedad en el mundo, por encima de las enfermedades cardiovasculares y del cáncer.

En términos de mortalidad, las tasas de suicidio en Europa suponen la segunda causa de muerte entre personas de 15 a 34 años, después de los accidentes de tráfico. El 20% del gasto en los sistemas sanitarios de la UE lo ocupan los procesos de tratamiento y rehabilitación de la enfermedad mental. Se estima que el coste social y económico se sitúa entre el 3% y el 4% del PNB comunitario, unos 182.000 millones de euros. Todos estos datos muestran claramente que las enfermedades psiquiátricas tienen un alto coste social y personal, y por tanto, la farmacogenética puede tener un papel importante en mejorar el manejo clínico diario de ellas.

Se considera que los próximos diez años configurarán la década de las enfermedades psiquiátricas. Tanto a nivel de investigación como de nuevos recursos terapéuticos, entre ellos la aplicación de la farmacogenómica (Insel and Wang 2010). En la actualidad, existen diferentes tests farmacogenéticos utilizados como test diagnósticos en la práctica clínica de la psiquiatría (de Leon 2009). A pesar de las optimísticas predicciones que situaban la implantación de la prescripción personalizada (concepto amplio de farmacogenética o farmacogenómica) como un fenómeno rápido y cercano en el tiempo, incluso algunas predicciones apuntaban a los años 2015 o 2020, la realidad es que en la práctica diaria de la psiquiatría en nuestro medio, no se están aplicando de forma estandarizada pruebas farmacogenéticas. Incluso algunas publicaciones de negocios habían situado a la psiquiatría como punta de lanza en el empleo de la farmacogenómica en la medicina, al igual que la oncología (de Leon 2009).

Una de las dificultades que presenta el estudio de la farmacogenética en psiquiatría es la gran importancia que pueden tener los factores epigenéticos en la respuesta a psicofármacos. Desde variables ambientales como personales, pueden estar modulando la respuesta o los efectos secundarios de los psicofármacos, tanto o más que las propias variables genéticas. Otra dificultad es el coste económico directo que puede significar la introducción de tests farmacogenéticos en la rutina clínica. A pesar del alto coste económico y social que comportan las enfermedades psiquiátricas, en la mayoría de países existe una diferencia significativa entre la carga de la salud mental y la asignación en los presupuestos de salud. Además, persisten la estigmatización y la discriminación de las personas afectadas, en especial en los casos graves. Todos estos

aspectos deben ser tenidos en consideración cuando nos referimos a la prescripción personalizada en psiquiatría o la farmacogenética de las enfermedades psiquiátricas

## **2. ANTIPSICÓTICOS**

### **2.1 Generalidades**

Los medicamentos incluidos dentro del grupo de los antipsicóticos son un grupo amplio y heterogéneo de fármacos. Su descubrimiento data de finales de los años 50 del siglo pasado. Década conocida como “década de oro de la psicofarmacología”, ya que en este momento aparecieron en el mercado los principales grupos de psicofármacos (antipsicóticos, antidepresivos y estimulantes). Los antipsicóticos se dividen en dos grandes grupos: típicos o de primera generación y atípicos o de segunda-tercera generación.

Los antipsicóticos típicos se caracterizan fundamentalmente porque su acción antipsicótica se debe al bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica. Pero además, también tienen acción sobre otros receptores en otras vías dopaminérgicas. Esto último, es la causa de la aparición de efectos secundarios como amenorrea por el bloqueo de la vía dopaminérgica tuberoinfundibular, síntomas extrapiramidales por el bloqueo de la vía dopaminérgica nigroestriada o síntomas cognitivos deficitarios por el bloqueo de la vía mesocortical.

Los antipsicóticos atípicos tienen un mecanismo de acción mucho más diverso que los típicos. En este sentido, se consideran “más sucios” farmacológicamente hablando, ya que actúan sobre diferentes sistemas de neurotransmisión. También son antagonistas dopaminérgicos, pero además pueden ser antagonistas serotoninérgicos, colinérgicos, adrenérgicos y/o histaminérgicos. Incluso pueden actuar sobre otros receptores dopaminérgicos (D2 y D3), como es el caso de Amisulpride. Algunos son agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos, como Aripiprazol. Una de las grandes diferencias con respecto a los típicos, es que suelen tener menos efectos extrapiramidales, pero muestran otro tipo de efectos secundarios, como el síndrome

metabólico, disfunción sexual o agranulocitosis. Los antipsicóticos atípicos son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia e incluso, la clozapina, es el único antipsicótico que tiene la indicación de tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos. Se considera que los antipsicóticos atípicos son tan efectivos como los típicos en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia (delirios, alucinaciones y desorganización del lenguaje o del comportamiento), pero muestran una mejor efectividad en el tratamiento de los síntomas negativos de la enfermedad (alteraciones cognitivas y síntomas depresivos) y menos efectos secundarios extrapiramidales (Tandon, Belmaker et al. 2008).

Los estudios de farmacogenética son útiles en el ámbito de los tratamientos para la esquizofrenia ya que esta patología presenta unas características en las que estos estudios están especialmente indicados. En primer lugar, un grupo importante de pacientes (40%) con esquizofrenia no responden adecuadamente a los antipsicóticos a dosis plenas tras un periodo mínimo de tratamiento y por otra parte se pueden presentar efectos secundarios destacados como hemos visto, que condicionen el cumplimiento terapéutico (Weiden and Olfson 1995). Pero la mayor limitación con la que se han encontrado los trabajos de farmacogenética en el campo de los antipsicóticos, es que la respuesta a estos tratamientos se comporta como un rasgo poligénico complejo, en el que están implicados factores genéticos farmacodinámicos (como los receptores) y factores genéticos relativos a la farmacocinética (como los citocromos P450), y factores ambientales (Collier 2003).

## **2.2 Influencias genéticas en la respuesta a antipsicóticos mediadas por procesos farmacodinámicos.**

El **sistema dopaminérgico** ha estado íntimamente ligado a la esquizofrenia debido a la capacidad de bloqueo de receptores dopaminérgicos por parte de los fármacos antipsicóticos. Los genes de los receptores D2, D3 y D4 son los que han centrado una mayor atención en los estudios farmacogenéticos.

Los polimorfismos del **gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2)**, que se encuentra situado en la región cromosómica 11q22.5, han sido una diana en los estudios de

farmacogenética debido al papel del receptor D2 en el mecanismo de acción de los antipsicóticos y en los efectos secundarios extrapiramidales. En este sentido, el **polimorfismo -141C ins/del**, relacionado con la expresión de DRD2, se ha asociado a un mayor latencia en el tiempo de respuesta de los síntomas psicóticos a olanzapina y risperidona (Arinami, Gao et al. 1997; Lencz, Robinson et al. 2006). Los portadores del alelo -141C Del que presentan una mayor expresión de DRD2, tardarían más tiempo en responder a los antipsicóticos olanzapina y risperidona, lo que comporta una demora en la mejoría de los síntomas de la esquizofrenia, con un mayor sufrimiento del paciente y seguramente, un mayor gasto sanitario, al prolongar el ingreso hospitalario ante el retraso en la mejoría de la enfermedad. El **polimorfismo de restricción Taq1A**, también relacionado con la expresión de DRD2, se ha asociado con la respuesta a risperidona. Los portadores del alelo A1 muestran una menor densidad y una función reducida de DRD2 (Thompson, Thomas et al. 1997). La presencia de un diplotipo de los polimorfismos Taq1A y -141C ins/del (Ins A2/Del A1) mostró una relación positiva con la respuesta a risperidona (Yamanouchi, Iwata et al. 2003). La presencia del alelo A1 se ha relacionado de forma intensa con la presencia de discinesia tardía secundaria al tratamiento antipsicótico en dos meta-análisis (Zai, De Luca et al. 2007; Bakker, van Harten et al. 2008). El **polimorfismo Ser311Cys** del gen DRD2 se ha relacionado también con la respuesta a risperidona (Lane, Lee et al. 2004). El **polimorfismo A241G** de este mismo gen, se ha asociado con la respuesta a risperidona y a olanzapina, de forma que los portadores del alelo G mostrarían un menor tiempo de respuesta. Por otra parte, en población asiática el alelo A del polimorfismo A241G se ha relacionado con una buena respuesta a risperidona (Xing, Qian et al. 2007).

El **gen del receptor dopaminérgico D3 (DRD3)** se localiza en la región cromosómica 3q13.3 y contiene cinco exones. Este receptor se expresa principalmente en las regiones límbicas y en los ganglios de la base. Se ha asociado con funciones cognitivas, emocionales y motoras. El exón 1 contiene el **polimorfismo Gly9Ser (rs6280)** que conlleva una sustitución de una serina por una glicina en la posición 9 de aminoácido en el N-terminal del dominio extracelular de la proteína del receptor. El polimorfismo rs6280 se ha relacionado con una mejor respuesta a los antipsicóticos (los portadores del alelo Gly) así como a un incremento de la densidad de receptores D3 en áreas cerebrales (Jonsson, Flyckt et al. 2003; Adams, Close et al. 2008). En el meta-análisis de Jonsson et al (2003) se observó que los portadores del alelo Ser mostraban una mejor respuesta a

antipsicóticos típicos, en cambio este alelo se asoció a una falta de respuesta a clozapina. En otro meta-análisis reciente se observó una tendencia no significativa a que el alelo Ser y el genotipo Ser/Ser fueran más frecuentes en los pacientes no respondedores a clozapina que en los sujetos con buena respuesta (Hwang, Zai et al. 2010). En otros estudios recientes, en los que se ha valorado la respuesta a risperidona o aripiprazol en función del polimorfismo rs6280, se ha encontrado resultados negativos (Zhang and Malhotra 2011). Valorando de forma global los resultados de los anteriores estudios y meta-análisis, parecen indicar que el papel del receptor D3 en la respuesta a antipsicóticos no es tan determinante como se podía esperar a priori.

El **receptor dopaminérgico D4** se ha implicado en la respuesta a antipsicóticos debido que es uno de los receptores a los que se une potencialmente clozapina. El gen que codifica la proteína del receptor D4 (**DRD4**) se localiza en la región cromosómica 11q15.5, siendo una secuencia altamente polimórfica con diferentes variantes funcionales del receptor. El polimorfismo 48-bp VNTR situado en el tercer exón presenta variantes desde 2 hasta 10 repeticiones. Esta región es funcionalmente relevante ya que es la zona del receptor D4 implicada en la unión a proteínas G y las variantes más largas se asocian a una reducción en la unión a clozapina. A pesar de ello, los resultados que se han obtenido, mayoritariamente con clozapina, no han encontrado asociaciones con la respuesta al antipsicótico o han sido discrepantes (Zhang and Malhotra 2011).

Para finalizar la relación entre genes implicados en la vía dopaminérgica y la respuesta a antipsicóticos, comentar el papel del gen *COMT* (22q11.21-23), que codifica la enzima de la vía principal de degradación de la dopamina, la catecol-O-metiltransferasa. El polimorfismo Val158Met se ha relacionado con la eficacia de los antipsicóticos y la presencia de efectos secundarios. La presencia del alelo Met del polimorfismo Val158Met disminuye la actividad enzimática de la enzima COMT, y se ha asociado en homocigosis a una mala respuesta a antipsicóticos típicos (Inada, Nakamura et al. 2003; Anttila, Illi et al. 2004). En otros estudios la presencia del alelo Met se ha asociado a una buena respuesta, pero con fármacos antipsicóticos atípicos, como olanzapina o clozapina (Bertolino, Caforio et al. 2004; Woodward, Jayathilake et al. 2007). En un meta-análisis se ha asociado claramente la relación significativa entre la presencia del

alelo Met y la disminución de discinesias tardías, teniendo por tanto un efecto protector (Bakker, van Harten et al. 2008).

El **sistema serotoninérgico** tiene un papel esencial en el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos, de forma que la propia definición de antipsicótico atípico, incluye la presencia de una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en detrimento de la afinidad por los receptores D<sub>2</sub>. La importancia del sistema serotoninérgico en la farmacodinámica de los antipsicóticos e incluso en la etiología de la esquizofrenia, lo convirtió en una buena diana para los estudios de farmacogenética con antipsicóticos.

El **gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (HTR<sub>2A</sub>)** se encuentra localizado en el cromosoma 13q14-q21 y es altamente polimórfico. Este receptor se halla ampliamente distribuido en el córtex y se ha asociado a los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos muestran una alta afinidad por este receptor. Uno de los polimorfismos más estudiados es el T102C (rs6313) que se encuentra en equilibrio de ligamiento casi completo con un polimorfismo funcional (A1438G, rs6311) en la región promotora en sujetos caucásicos. Diferentes trabajos sugieren que los polimorfismos A1438G/ T102C pueden influenciar la densidad del receptor 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro, comportando una modificaciones en la flexibilidad del sistema serotoninérgico y en la modulación sobre el sistema dopaminérgico (Parsons, D'Souza et al. 2004; Polesskaya, Aston et al. 2006).

Se han realizado estudios de farmacogenética que han analizado el polimorfismo T102C con la respuesta a clozapina, risperidona, olanzapina y aripiprazol (Zhang and Malhotra). Los resultados que se han obtenido son discrepantes, ya que los primeros estudios con clozapina parecían mostrar una asociación entre la presencia del alelo C de T102C y tener la condición de no respondedor (Arranz, Collier et al. 1995; Arranz, Munro et al. 1998), pero posteriores estudios no han confirmado esta asociación, obteniéndose resultados negativos (Masellis, Basile et al. 1998; Lin, Tsai et al. 1999). Los trabajos más recientes se han realizado con risperidona, olanzapina y aripiprazol, obteniéndose en algunos estudios resultados positivos entre la presencia del genotipo C/C de T102C y la respuesta favorable a estos antipsicóticos, fundamentalmente en la



sinomatología negativa de la esquizofrenia (Lane, Chang et al. 2002; Kim, Choi et al. 2008; Chen, Shen et al. 2009).

Los estudios sobre el polimorfismo A1438G han mostrado que el genotipo G/G se asocia a una peor respuesta a los síntomas negativos de la esquizofrenia con clozapina, olanzapina y aripiprazol (Arranz, Munro et al. 1998; Ellingrod, Lund et al. 2003; Chen, Shen et al. 2009). A pesar de estos resultados homogéneos para el polimorfismo A1438G, también existe un resultado discrepante, como es la asociación positiva entre la presencia del alelo G y una respuesta positiva a haloperidol (Benmessaoud, Hamdani et al. 2008).

Un tercer SNP del gen *HTR2A*, His452Tyr, se ha asociado a la respuesta con antipsicóticos. Los estudios parecen indicar que la presencia del alelo Tyr o del genotipo Tyr/Tyr se asocia a una peor respuesta a clozapina, aunque como en los anteriores polimorfismos del gen *HTR2A*, los resultados no son homogéneos, habiéndose obtenido también resultados negativos (Arranz, Collier et al. 1996; Malhotra, Goldman et al. 1996; Arranz, Munro et al. 1998; Arranz, Munro et al. 1998; Masellis, Basile et al. 1998; Ellingrod, Perry et al. 2002).

El receptor 5-HT<sub>2C</sub> se ha relacionado ampliamente con el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos. El gen *HTR2C* se encuentra localizado en el cromosoma Xq24 y el polimorfismo más estudiado en relación a la respuesta a antipsicóticos es el SNP Cys23Ser (rs6318). Aunque inicialmente se asoció la respuesta favorable a clozapina con los portadores del alelo Ser (Sodhi, Arranz et al. 1995), los posteriores estudios no han encontrado esta asociación (Zhang and Malhotra). Otros trabajos han estudiado la relación existente entre los polimorfismos del gen *HTR2C* y la discinesia tardía o el incremento de peso, producidos por los antipsicóticos. Los resultados tampoco han sido concluyentes (Gesteira, Barros et al. 2010).

Otro gen de los receptores serotoninérgicos que ha sido estudiado a nivel farmacogenético es el *5HT6*, que codifica el receptor 5-HT6 de serotonina. Este receptor se ha relacionado con la facilitación de la liberación de dopamina mediada por serotonina y los fármacos antagonistas específicos de este receptor producen una reducción de la clínica positiva de la esquizofrenia. Este gen está situado en el cromosoma 1p36 y el SNP más estudiado es el C267T (rs1805054). Este polimorfismo se ha asociado a la respuesta a clozapina y risperidona, de forma que el genotipo T/T mostraría una mejor respuesta pero los resultados de otros estudios no confirman este hallazgo (Zhang and Malhotra 2011).

Finalmente, respecto al sistema serotoninérgico, cabe citar los estudios centrados en el gen del transportador presináptico de serotonina (*5HTT*). El gen esta localizado en el cromosoma 17q11.2 y presenta diferentes variantes, destacando el polimorfismo de repetición 5HTTLPR y el polimorfismo de repetición en tandem 5HTTVNTR. Aunque este gen se ha asociado de forma mayoritaria a la respuesta a fármacos antidepresivos para la depresión mayor, también se han realizado estudios farmacogenéticos con antipsicóticos en esquizofrenia. El polimorfismo 5HTTLPR se ha asociado con la respuesta a clozapina y risperidona. Se ha observado una asociación significativa entre la presencia del alelo corto y una mala respuesta a clozapina en una muestra de sujetos caucásicos (Arranz, Munro et al. 2000). Pero en otros trabajos no se ha replicado esta asociación (Tsai, Hong et al. 2000; Wang, Yu et al. 2007) .

Otros sistemas de neurotransmisión y proteínas, se han relacionado también con la fisiopatología de la esquizofrenia y la respuesta a antipsicóticos. Como por ejemplo, el papel del glutamato y su receptor metabotrópico 3 (GRM3) que se ha asociado a la respuesta a olanzapina y risperidona (Bishop, Ellingrod et al. 2005; Mossner, Schuhmacher et al. 2008; Fijal, Kinon et al. 2009).

### **2.3 Influencias genéticas en la respuesta a antipsicóticos mediadas por procesos farmacocinéticos**

Los principios y conceptos generales de las influencias genéticas en la respuesta a fármacos relacionadas con los procesos farmacocinéticos, han sido ampliamente

revisados en el capítulo 2, por lo que este apartado estará focalizado en los resultados obtenidos con fármacos antipsicóticos y los genes de citocromos P450. El enzima **CYP1A2** tiene un papel determinante en el metabolismo de la clozapina y la olanzapina. La presencia del alelo 1F del gen CYP1A2 incrementa en casi el doble el metabolismo de estos dos fármacos, lo que se ha relacionado con un menor efecto antipsicótico, aunque los resultados de los estudios han sido heterogéneos (Gesteira, Barros et al. 2010). Por otra parte, el CYP1A2 está influenciado por factores externos destacando en el caso de pacientes con esquizofrenia el tabaco, ya que hasta un 88% consumen tabaco, incrementándose así, el metabolismo de clozapina y olanzapina (Ziedonis, Hitsman et al. 2008).

El enzima **CYP2D6** está implicado en la metabolización de risperidona y de aripiprazol. Se ha observado que los individuos con un genotipo de metabolización pobre del gen CYP2D6 presentan hasta tres veces más probabilidades de manifestar efectos secundarios con risperidona y tienen un adherencia al tratamiento menor (de Leon, Susce et al. 2005). Al contrario, los individuos con un genotipo que comporta una metabolización ultrarrápida presentan una peor respuesta a risperidona (Guzey, Aamo et al. 2000; Albrecht, Morena et al. 2004). A la luz de estos resultados, en algunos centros hospitalarios se han planteado el genotipado del CYP2D6 como marcador biológico de la respuesta a risperidona (Gesteira, Barros et al. 2010). Por otra parte, al igual que sucede con el CYP1A2, existen causas externas que pueden modificar la actividad del CYP2D6, destacando la inhibición que producen fármacos empleados con frecuencia conjuntamente con los antipsicóticos, como fluoxetina o paroxetina.

El **CYP3A4** actúa como vía metabolizadora de antipsicóticos como la ziprasidona, la quetiapina, haloperidol e incluso, risperidona. Se han realizado estudios con haloperidol, observándose una respuesta menor en los sujetos con el alelo \*1A en homocitosis (-392A)(Kohlrausch, Gama et al. 2008). También este citocromo se encuentra influenciado por otros psicofármacos que pueden modificar el metabolismo de los antipsicóticos. Así, la carbamacepina actúa como un inductor, reduciendo los niveles plasmáticos de quetiapina, haloperidol, ziprasidona o risperidona.

La proteína que regula el paso de sustancias desde el sistema sanguíneo al sistema nervioso, la **glicoproteína P**, se encuentra en las células endoteliales de los capilares a nivel de la barrera hematoencefálica. El gen ABCB1 o también llamado MDR1 (Multidrug Resistance Gene) que codifica esta proteína, se encuentra en la región cromosómica 7q21.1 y diferentes polimorfismos se han relacionado con la respuesta a antipsicóticos, como risperidona y olanzapina (Xing, Gao et al. 2006; Bozina, Kuzman et al. 2008).

### **3. ANTIDEPRESIVOS**

#### **3.1 Generalidades**

Los fármacos antidepresivos son los medicamentos empleados en el tratamiento de la depresión, que puede ser unipolar (depresión mayor) o bipolar (en el contexto de un trastorno bipolar). Estos psicofármacos se emplean en un amplio abanico de trastornos que van más allá de la depresión, como los trastornos de ansiedad (trastorno por crisis de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social o en el trastorno por estrés post-traumático), en la dependencia de nicotina, en los trastornos de la conducta alimentaria (como la bulimia nerviosa), la migraña, en la enfermedad de Parkinson, en el dolor neuropático, en el síndrome del colon irritable, en la fatiga crónica o en la enuresis nocturna o en la incontinencia urinaria. Este capítulo se centrará en los estudios de farmacogenética realizados con antidepresivos para la indicación de la depresión mayor unipolar, ya que los trastornos depresivos son los trastornos psíquicos más frecuentes, aunque las cifras de incidencia y prevalencia halladas en los diferentes estudios realizados varían en función de la metodología empleada.

Los fármacos antidepresivos son un grupo de medicamentos también heterogéneos respecto a su mecanismo de acción. En general, la actividad antidepresiva está mediada por sus acciones sobre el sistema serotoninérgico, noradrenérgico o dopaminérgico. Los antidepresivos más empleados actualmente en el tratamiento de la depresión mayor son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS actúan inhibiendo la acción de la proteína transportadora de la serotonina (5-HTTP), pero durante los últimos años, se piensa que las propiedades antidepresivas de los ISRS no dependen tanto de esta acción inmediata sobre la 5-HTTP como de los cambios que se

provocan a medio plazo en la neurotransmisión. Esto explicaría el periodo de latencia (un mínimo de 2-4 semanas) que tienen los antidepresivos, previo al inicio de sus efectos. Los fármacos antidepresivos han mostrado una gran eficacia en términos generales, aunque sobre un 35% de los pacientes con depresión mayor tratados con antidepresivos no responden al primer tratamiento escogido y sólo el 70% conseguirá una remisión completa de los síntomas. Se piensa que parte de la variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a los fármacos antidepresivos se debe a características genéticas.

### **3.2 Influencias genéticas en la respuesta a antidepresivos mediadas por procesos farmacodinámicos.**

La **serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT)** es un neurotransmisor monoaminérgico con un papel esencial en un amplio rango de funciones biológicas, fisiológicas y conductuales del SNC que incluyen la actividad motora, la conducta alimentaria y sexual, el sueño, la termorregulación y las actividades respiratorias y cardiovasculares, así como la regulación del humor.

Las variantes genéticas de la **5-HTTP** se han asociado a la respuesta antidepresiva de los fármacos serotoninérgicos. El polimorfismo más destacado en este sentido es el **5HTTLPR**, un polimorfismo genético en el que se produce la inserción/delección de una secuencia de 44 pares de bases. Los diferentes alelos pueden afectar la expresión de la 5-HTTP, de forma que el alelo largo (L) de 5HTTLPR presenta el doble de 5-HTTP que el alelo corto (S). Un meta-análisis ha confirmado el papel del 5HTTLPR en la respuesta a ISRS, mostrando que los pacientes homocigotos para el alelo (S) tienen una mejoría más lenta de los síntomas nucleares y somáticos de la depresión (Serretti, Kato et al. 2007). Este polimorfismo también se ha asociado a la presencia de efectos secundarios con los ISRS, de forma que el genotipo corto/largo ha mostrado una odds ratio (OR) de 2.37 respecto a estos efectos secundarios (reacciones dermatológicas, modificaciones en el peso y fatiga física), mientras que los individuos homocigotos presentaron una OR de 1.77 (Smits, Smits et al. 2007). Estas asociaciones parecen bien establecidas en población caucásica, mientras que en población asiática se han encontrado resultados inconsistentes o en sentido contrario

(Serretti, Artioli et al. 2005). Aún con estas limitaciones, se ha observado que la aplicación de un test genético previo al tratamiento antidepresivo basado en 5-HTTLPR se asocia con un resultado clínico mejor (Smits, Smits et al. 2007).

Otro polimorfismo que influencia la expresión de 5-HTTP se encuentra situado en el intron 2 (STin2) y es un polimorfismo VNTR de 17pb, que puede presentar un sinergismo con el 5HTTLPR (Hranilovic, Stefulj et al. 2004). El polimorfismo STin2 parece afectar también la respuesta a antidepresivos (Mrazek, Rush et al. 2009), de tal manera que el genotipo STin2 10/12 puede estar asociado con un efecto antidepresivo menor, especialmente en poblaciones asiáticas (Smits, Smits et al. 2004). Por otra parte, el SNP rs25531 que está en conexión con el 5-HTTLPR se ha asociado a la respuesta antidepresiva, observándose que modula el efecto de otros alelos de 5-HTTLPR (Kraft, Slager et al. 2005; Smeraldi, Serretti et al. 2006).

Los **receptores serotoninérgicos 5-HT1A** se encuentran situados a nivel presináptico y postsináptico en diferentes regiones cerebrales. Cuando se encuentran situados a nivel presináptico en los cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe, actúan como inhibidores de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel del cortex prefrontal. El gen 5-HT1A está modulado por un SNP 1019C<G (rs6295), de forma que el alelo 1019G produce un incremento de los autoreceptores 5-HT1A. Se ha observado una asociación entre los individuos homocigotos para el alelo C y una mejor respuesta a ISRS, aunque también se han encontrado resultados negativos (Porcelli, Drago et al. 2011). También se han asociado otros polimorfismos del gen 5-HT1A a la respuesta antidepresiva, pero con menor evidencia que el anterior (Porcelli, Drago et al. 2011).

Los receptores **serotoninérgicos 5-HT2A** median en la respuesta antidepresiva de antidepresivos como nefazodona o paroxetina. Se ha relacionado la respuesta antidepresiva a la presencia de diferentes polimorfismos del gen 5-HT2A que se encuentran en la región codificadora: 102T<C (rs6313), 1438G<A (rs6311) (ambos en equilibrio de ligamiento) y 1420C<T, pero los resultados tampoco han sido concluyentes, a pesar de existir múltiples resultados positivos (Leuchter, Cook et al.

2010).

El enzima **triptofano hidroxilasa (TPH)** participa de forma determinante en la síntesis de serotonina, existiendo dos isoformas, TPH1 y TPH2. Determinados polimorfismos se han asociado a una menor síntesis de serotonina, lo que comportaría un mayor riesgo de depresión o suicidio. La función de TPH ha comportado que se vinculará también con la respuesta a antidepresivos la presencia de determinados polimorfismos del enzima. En la literatura se pueden encontrar resultados positivos para ambas isoformas, como resultados negativos (Kirchheiner, Nickchen et al. 2004; Porcelli, Drago et al. 2011).

Los factores neurotróficos o neurotrofinas son un tipo de proteínas específicas del sistema nervioso con un papel esencial en la supervivencia, diferenciación y proliferación neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso central y periférico. Estas moléculas estimulan el crecimiento axonal e influyen las conexiones con el tejido diana para el establecimiento de las conexiones sinápticas. El **factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor)** es una de ellas. BDNF parece tener un papel importante en la respuesta a antidepresivos (Adachi, Barrot et al. 2008). Se ha relacionado la presencia del alelo M con la mejor respuesta a citalopram, aunque también existen resultados negativos (Adachi, Barrot et al. 2008; Porcelli, Drago et al. 2011). Un estudio español encontró una asociación positiva con la respuesta al tratamiento antidepresivo y el haplotipo TAT (rs12273363, rs 908867 y rs 1491850) (Gratacos, Soria et al. 2008).

Gracias a los avances tecnológicos, se han desarrollado durante los últimos años estudios de asociación a escala genómica (**GWAS, Genome-Wide Association Studies**). Los GWAS permiten la identificación de factores de riesgo genético sin una hipótesis previa de los mecanismos patogénicos subyacentes, mediante el estudio de centenares de miles o millones de SNPs que cubren prácticamente la totalidad del genoma humano. Se han realizado un total de tres estudios en muestras

independientes: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) (n=1953), Munich Antidepressant Response Signature (MARS) (n=339) y la muestra Genome-based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) (n=706). Ninguno de los estudios han encontrado resultados que superaran la significación estadística necesaria en los estudios a escala genómica (Laje and McMahon 2010). En estos estudios se encontraron tendencias positivas, sin superar la significación, en los genes *5-HT2A*, el *UBE3C* (que codifica para ubiquitin protein ligasa E3C) y el gen *unonil-2-sulfotransferasa* (Leuchter, Cook et al. 2010).

Se han relacionado otros genes con la respuesta y tolerancia a los antidepresivos, aunque los resultados han sido también discrepante, destacan los estudios con los genes monoamino oxidasa (MAO-A), catecol-O-metil transferasa (COMT), transportador presináptico de noradrenalina (SLC6A2), el DAT1, sintetasa de oxido nítrico-1 (NOS1), interleucina-1B, de los receptores glutamatérgicos, de los receptores glucocorticoideos, el gen CRHR, del enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los genes CLOCK (Mihaljevic-Peles, Bozina et al. 2007; Porcelli, Drago et al. 2011).

### **3.3 Influencias genéticas en la respuesta a antidepresivos mediadas por procesos farmacocinéticos**

El papel que pueden jugar los diferentes citocromos P450 en la modulación de la respuesta y efectos secundarios de los antidepresivos ha sido ampliamente estudiado, ya que los antidepresivos se metabolizan mayoritariamente por esta vía e incluso algunos de ellos, como la fluoxetina o la paroxetina, actúan inhibiendo los CYP450. Los resultados obtenidos no han sido tampoco espectaculares, en el sentido de encontrar nuevamente resultados discrepantes, ya que se han observado asociaciones positivas y otras negativas. A pesar de estas limitaciones, los trabajos parecen indicar que los sujetos con un genotipo de metabolizador pobre o lento, son más propensos a tener efectos secundarios con los antidepresivos que se metabolizan por esa vía, como ocurre con el CYP2D6 y el CYP2C19 (Rau, Wohlleben et al. 2004; Shams, Arneith et al. 2006; Yin, Wing et al. 2006). El estudio



que ha incluido un mayor número de sujetos (n=1953) en un estudio farmacogenético vinculado a los citocromos P450 no encontró una asociación con la respuesta a citalopram ni con la tolerancia al mismo (Peters, Slager et al. 2008).

La **glicoproteína P** a nivel de la barrera hematoencefálica también está condicionando la concentración de los antidepresivos a nivel cerebral, aunque algunos, como la fluoxetina y el bupropión no son sustratos de este transportador. Diferentes polimorfismos de la **glicoproteína P** se han asociado a la respuesta antidepresiva o la presencia de efectos secundarios, aunque los resultados son discrepantes incluso para mismos fármacos, como paroxetina (Gex-Fabry, Eap et al. 2008; Kato, Fukuda et al. 2008; Mihaljevic Peles, Bozina et al. 2008). Nuevamente, el trabajo de Peters et al. (2008) es el que ha incluido una mayor muestra, no encontrando una asociación positiva entre este gen y la respuesta o tolerancia a citalopram en el tratamiento de la depresión.

#### **4. FÁRMACOS INDICADOS PARA EL TDAH: METILFENIDATO Y ATOMOXETINA.**

##### **4.1 Bases genéticas del TDAH.**

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad se inicia en la infancia y puede persistir en la edad adulta. Se caracteriza esencialmente, por la presencia de síntomas de inatención y/o hiperactividad-impulsividad de una forma desadaptativa en diversos ambientes. En la actualidad el TDAH se considera un trastorno de origen multifactorial, donde juegan un papel importante los factores genéticos y ambientales (Ramos-Quiroga, Ribases-Haro et al. 2007). A continuación se realizará una revisión de las bases genéticas del TDAH, ya que pueden no ser tan conocidas como las de la esquizofrenia o la depresión mayor, para posteriormente abordar los aspectos farmacogenéticos del TDAH.

##### **4.1.1 Estudios de heredabilidad**

A pesar de las investigaciones realizadas y del conocimiento de factores asociados a la presencia del TDAH, en la actualidad las causas del TDAH no se conocen. Aun así, existe una fuerte evidencia de que el TDAH tiene un marcado componente genético (Wallis, Russell et al. 2008). Se considera que el TDAH es un trastorno complejo con una base poligénica, donde la contribución aditiva de varios genes de efecto menor puede intervenir en la expresión del trastorno y a la vez interactuar con los factores ambientales (Comings, Gade-Andavolu et al. 2000; Thapar, Langley et al. 2007). Así, la acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes (Gratacos, Soria et al. 2008). Las evidencias sobre la elevada influencia de los factores genéticos en el TDAH se derivan de estudios familiares, estudios de gemelos y estudios de adopción (Faraone, Biederman et al. 1991; Thapar, Holmes et al. 1999; Faraone and Doyle 2000; Ramos-Quiroga, Ribases-Haro et al. 2007; Shelton, Lifford et al. 2007)

Los **estudios familiares** detectan una mayor frecuencia de TDAH en familias donde hay un miembro afectado con el trastorno que en aquellas sin miembros con TDAH . Los familiares de primer grado (padres o hermanos) de pacientes con TDAH muestran un riesgo incrementado de presentar también el trastorno (Hoop, Lapid et al. ; Morrison and Stewart 1971; Cantwell 1972; Welner, Welner et al. 1977; Manshadi, Lippmann et al. 1983; Biederman, Faraone et al. 1990; Biederman, Faraone et al. 1991; Faraone, Biederman et al. 1991; Frick 1991; Biederman, Faraone et al. 1992; Hechtman 1996; Feng, Wigg et al. 2005). Los estudios muestran que los hermanos o padres de pacientes tienen un riesgo incrementado de TDAH, con un rango de, entre dos y ocho veces más que los sujetos sin familiares con el trastorno (Faraone and Biederman 1998). En el mismo sentido, se ha descrito que los hermanastros de pacientes con TDAH presentan un menor riesgo de TDAH en comparación a los hermanos con ambos padres biológicos comunes, lo que apoya la idea de una mayor influencia genética en el TDAH que no ambiental (Goodman and Stevenson 1989). De forma global, el riesgo relativo de TDAH en los familiares de primer grado de los pacientes con el trastorno es entre 4,0 y 5,4 (Faraone, Biederman et al. 2000).

Los **estudios genéticos con gemelos** se iniciaron con el objetivo de poder dilucidar mejor la base genética del trastorno, ya que los estudios familiares no pueden discernir si es el ambiente familiar o los factores genéticos, lo que predispone en mayor o menor

medida a la aparición de un TDAH. Estos estudios han demostrado de forma consistente una significativa participación de los factores genéticos en la varianza del TDAH y han permitido conocer el grado de heredabilidad del trastorno (Faraone, Perlis et al. 2005; Thapar, Langley et al. 2007). Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50% y el 80% en gemelos monozigóticos, y del 30-40% en gemelos dizigóticos, (Ramos-Quiroga, Ribases-Haro et al. 2007; Thapar, Langley et al. 2007). Las diferencias que se observan entre los estudios pueden estar principalmente determinadas por los instrumentos de evaluación utilizados y no tanto por diferencias reales en la heredabilidad (Hay, Bennett et al. 2007; Polderman, Derks et al. 2007; Derks, Hudziak et al. 2008). En un análisis conjunto de 20 estudios sobre gemelos, realizados en diferentes contextos culturales, se ha estimado la heredabilidad del TDAH en un 76% (Faraone, Perlis et al. 2005). Esto supone que el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor heredabilidad.

Se ha descrito una mayor heredabilidad para los síntomas de hiperactividad-impulsividad (88%) que para los de inatención (79%) (McLoughlin, Ronald et al. 2007). Estos resultados están en la misma línea que otros trabajos (Goodman and Stevenson 1989; Waldman 1996). Los estudios poblacionales con gemelos han permitido observar que existe una sobreposición a nivel genético de los síntomas de inatención y los de hiperactividad; ambas dimensiones comparten factores genéticos y a la vez presentan diferencias genéticas (McLoughlin, Ronald et al. 2007). También han aportado evidencias sobre la importancia del estudio de endofenotipos, ya que en hermanos gemelos dizigóticos discordantes para el TDAH (uno presenta el trastorno y el otro no) se ha observado que los hermanos sanos presentan un peor rendimiento en funciones ejecutivas que los sujetos controles sanos (Bidwell, Willcutt et al. 2007).

Los **estudios de adopción** también han encontrado una etiología genética en el TDAH. Si los estudios con gemelos permiten estudiar mejor la predisposición genética con respecto a los trabajos familiares, los de adopción han permitido observar cómo los factores ambientales tienen un menor peso respecto a la carga genética. Los resultados han sido congruentes con los anteriores estudios, observándose una alta implicación de los factores genéticos. La frecuencia del TDAH es mayor en los familiares biológicos de los sujetos con TDAH que en los familiares adoptivos (Morrison and Stewart 1973;

Cantwell 1975; Alberts-Corush, Firestone et al. 1986; Sprich, Biederman et al. 2000; Mrazek, Rush et al. 2009). En el estudio de Sprich et al. se observó que el 6% de los padres adoptivos de niños con TDAH cumplían criterios de TDAH, mientras que la frecuencia fue del 18% en los padres biológicos y del 3% en los padres biológicos del grupo control (Sprich, Biederman et al. 2000). Según algunos autores, una limitación de estos estudios es el pequeño tamaño de las muestras incluidas pero, a pesar de ello, los resultados son similares a los estudios familiares y de gemelos, poniendo de manifiesto una alta contribución de los factores genéticos en el TDAH (Thapar, Langley et al. 2007; Laje and McMahon 2010).

Los estudios genéticos que se han comentado (familiares, gemelos y adopción), a parte de demostrar la contribución de factores genéticos en el TDAH, han aportado evidencias de la validez del diagnóstico del TDAH en adultos. Como sugieren algunos autores, si el diagnóstico del TDAH en adultos es válido, es de esperar que los hijos de adultos con TDAH muestren un riesgo más elevado de presentar TDAH (Faraone, Tsuang et al. 1999). En diferentes estudios se ha observado un mayor riesgo de padecer el trastorno en hijos de adultos con TDAH que entre familiares de niños con TDAH (Manshadi, Lippmann et al. 1983; Biederman, Faraone et al. 1995). Por ejemplo, los hijos de adultos con TDAH presentaron en un 57% de los casos TDAH y los hermanos de niños con el trastorno un 15% (Biederman, Faraone et al. 1995). De alguna forma, los pacientes que evolucionan hasta la edad adulta con el trastorno parecen exhibir una mayor carga genética que aquellos en los que el TDAH remite en la adolescencia (Biederman, Faraone et al. 1998). En un estudio se observó que los padres de niños con TDAH persistente en la adolescencia presentaban un riesgo 20 veces superior de presentar TDAH respecto a los padres de los controles, mientras que en los que el trastorno remitía en la adolescencia, los padres presentaban un riesgo de TDAH sólo 5 veces superior al grupo control. En el mismo sentido, los hermanos de sujetos con TDAH persistente muestran un riesgo 17 veces superior al grupo control de tener el trastorno y en los que el TDAH remite con la edad, los hermanos presentan un riesgo 4 veces superior a los hermanos del grupo control (Faraone, Biederman et al. 2000). Por otra parte, en las familias en que existen adultos con TDAH, se observa una mayor agregación familiar (Faraone, Biederman et al. 2000)

La implicación de los factores genéticos en la etiología del TDAH parece evidente según los resultados de los trabajos que se han comentado. El siguiente aspecto a revisar son las aportaciones de los **estudios de genética molecular**. Durante los últimos años ha existido una importante proliferación de trabajos centrados en la identificación específica de polimorfismos genéticos o de loci génicos implicados en el TDAH. Existen diferentes metodologías para este fin, como los estudios de asociación y los estudios de ligamiento.

#### **4.1.2 Estudios de asociación**

Los **estudios de asociación** son métodos no paramétricos que permiten la identificación de los genes de susceptibilidad implicados en las enfermedades complejas. Se utilizan en el análisis de polimorfismos situados en genes candidatos, en regiones cromosómicas de interés (p.ej. segmentos genómicos que han sido previamente identificados como candidatos mediante estudios de ligamiento genético) o incluso cubriendo la totalidad del genoma. Este tipo de estrategias se basan en la comparación mediante tablas de contingencia de las frecuencias alélicas o genotípicas de un determinado marcador entre un grupo de individuos afectos y un grupo de controles no emparentados. En este caso se habla de estudios de asociación de tipo caso-control o poblacional. Existe otra modalidad de asociación, los estudios de tipo familiar, que difieren en el tipo de muestras utilizadas (individuo afecto y progenitores) y en la comparación que se lleva a cabo (alelos de los progenitores que se transmiten al individuo afecto vs alelos no transmitidos). Los estudios de asociación con genes candidatos requieren un conocimiento previo de las bases biológicas del trastorno, lo que puede significar una limitación. Por este motivo, se han desarrollado durante los últimos años los **estudios de asociación a escala genómica (GWAS, Genome-Wide Association Studies)**. (Albayrak, Friedel et al. 2008; Neale, Lasky-Su et al. 2008).

Desde la publicación en el año 1995 del primer estudio de asociación con genes candidatos en TDAH, se han publicado múltiples estudios (Cook, Stein et al. 1995; Faraone, Perlis et al. 2005). En un primer momento el interés se centró en el sistema dopaminérgico, en concreto el gen del transportador de dopamina (*DAT1*) y en el receptor D4 de dopamina (*DRD4*), por su implicación en el mecanismo de acción de los

psicoestimulantes empleados en el tratamiento del TDAH (Cook, Stein et al. 1995; LaHoste, Swanson et al. 1996). Posteriormente se han estudiado otros genes (*DRD5*, *DRD3*, *DRD2*, *DRD1*, *TH*, *DDC*, *COMT*, *DBH*, *5-HTTLPR*, *5-HTR1B*, *5-HTR2A*, *SNAP-25*, *TPH*, *MAOA*, *MAOB*, *NET1*, *ADRA1C*, *ADRA2A*, *ADRA2C*, *CHRNA47*, *CHRNA4*, *BDNF*, *GRIN1*, *2A-D*) y se han ampliado los posibles sistemas de neurotransmisión implicados (Waldman and Gizer 2006; Dorval, Wigg et al. 2007; Wang, Yu et al. 2007).

Se han realizado un total de cinco GWAS en TDAH, aunque cuatro de ellos se basan en la misma muestra del consorcio IMAGE o International Multicentre ADHD GENetics (Brookes, Xu et al. 2006), formada por 958 trios de padres e hijos caucásicos (Lasky-Su, Anney et al. 2008; Lasky-Su, Neale et al. 2008; Neale and Faraone 2008; Sonuga-Barke, Lasky-Su et al. 2008). El quinto trabajo es un GWAS de casos y controles basado en la técnica de mezcla de muestras de ADN o DNA pooling, que incluye 343 adultos caucásicos con TDAH y 304 controles. Los resultados de estos estudios no han hallado SNPs que superen los restrictivos niveles de significación estadística que se precisan para los estudios a escala genómica (Arranz, Munro et al. 2000; Neale, Lasky-Su et al. 2008). A pesar de los resultados, se considera que este tipo de estudios son los que pueden aportar más datos respecto a la genética molecular del TDAH, cuando se disponga de muestras homogéneas de miles de pacientes. Esto será posible a partir de los grandes consorcios internacionales como el Psychiatric GWAS Consortium, que engloba a investigadores de 11 países y próximamente llevará a cabo un GWAS con más de 4.000 casos de TDAH.

#### **4.1.3 Estudios de ligamiento genético**

Los **estudios de ligamiento** tienen el objetivo de identificar *loci* genéticos de susceptibilidad en familias, típicamente con varios hijos afectados. De esta forma es posible conocer regiones cromosómicas específicas asociadas a la enfermedad y extrapolar los genes que se incluyen en ellas. De forma similar a los estudios de asociación genética, estos trabajos pueden centrarse en genes o regiones candidatas o, por el contrario, analizar el genoma completo, en cuyo caso no sería necesaria una hipótesis predeterminada o un conocimiento previo de la fisiopatología del trastorno. Los estudios de ligamiento se basan en la premisa de que los hermanos comparten el

50% de su genoma, que han heredado de sus padres, de forma que el hecho de que ciertos alelos sean compartidos con mayor frecuencia de la esperada por los hermanos afectados comparado con los sanos sugeriría la existencia de un *locus* o *loci* de susceptibilidad. La fuerza estadística del ligamiento genético se mide con el valor de LOD (*Logarithm of the odds* o logaritmo de probabilidades). Se considera que un LOD superior o igual a 3,6 es una evidencia definitiva de ligamiento y entre 2,2 y 3,6 es indicación de ligamiento sugestivo, por lo que valores inferiores a 2,2 no serían sugestivos de ligamiento (Albayrak, Friedel et al. 2008). Estos estudios pueden servir de plataforma para posteriores estudios de asociación centrados en las regiones identificadas. La interpretación de los resultados estará limitada por el tamaño de la cohorte en estudio y el tamaño del efecto de los genes subyacentes (Albayrak, Friedel et al. 2008).

Se han publicado un total de nueve estudios de ligamiento a gran escala desde el año 2002, pero los resultados no han sido muy positivos, ya que los *loci* comunes entre ellos muestran una débil significación estadística (Zhou, Li et al. 2006; Neale, Lasky-Su et al. 2008). Probablemente ello es debido a varios factores, como las deficiencias en el tamaño muestral o la escasa capacidad de detectar factores genéticos de efecto menor (Zhou, Li et al. 2006; Neale, Lasky-Su et al. 2008; Wallis, Russell et al. 2008). Este último factor es especialmente relevante en el caso del TDAH, ya que seguramente se trata de un trastorno con una elevada heterogeneidad genética. Por ello, a pesar de los escasos resultados, los *loci* señalados pueden estar implicados en el TDAH a través de genes de efecto menor (Faraone, Doyle et al. 2008). Por este motivo se ha realizado un metaanálisis de estudios de ligamiento a escala genómica (*genome scan meta-analysis*) de siete estudios publicados, donde se observó una asociación intensa con el *locus* 16q23 (Zhou, Li et al. 2006).

## 4.2 METILFENIDATO Y ATOMOXETINA

El tratamiento farmacológico del TDAH engloba fármacos estimulantes y no estimulantes. Respecto a los primeros, se ha observado que los estimulantes mejoran los síntomas del TDAH en niños y adultos, con un tamaño del efecto elevado (Castells, Ramos-Quiroga et al. 2011). **Metilfenidato** es el único estimulante disponible en nuestro medio con la indicación para el tratamiento del TDAH en la infancia. Su

mecanismo de acción se vincula con la inhibición del transportador presináptico de dopamina y en menor medida, de noradrenalina.

A pesar de la eficacia de metilfenidato en el control de los síntomas del TDAH, existe una gran variabilidad en la respuesta farmacológica, con pacientes que muestran una mala respuesta a metilfenidato o que presentan efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento. Aproximadamente sobre un 30-20% de pacientes con TDAH se encuentran incluidos en este grupo de malos respondedores a metilfenidato e incluso en el grupo de respondedores, existe una marcada variabilidad en las dosis óptimas, la duración del efecto y la tolerabilidad (Ramos-Quiroga, Bosch et al. 2008).

Debido a que el TDAH es un trastorno con una elevada carga genética, se ha señalado que la respuesta metilfenidato podría estar condicionada por la presencia de determinados polimorfismos genéticos (Kieling, Genro et al. 2010). En este sentido durante los últimos años se han publicado los resultados de diversos estudios de farmacogenética para identificar los genes implicados en la respuesta y presencia de efectos secundarios a metilfenidato en el tratamiento del TDAH. La mayor parte se han centrado en el papel del gen del **transportador de dopamina (SCL6A3)**, encontrando resultados dispares, de forma que tres estudios observaron una mayor respuesta a metilfenidato ante la presencia del alelo 10-repeticiones del polimorfismo 3'UTR-DAT1, mientras que diez estudios no hallaron esta asociación (Froehlich, McGough et al. 2010). El segundo gen más estudiado es el **gen del receptor D4 de dopamina (DRD4)**, para el que también se han observado resultados discrepantes en un total de diez estudios (Stein and McGough 2008). Otros genes como el **ADRA2A** se ha asociado a la mejoría de los síntomas de inatención en dos estudios (Polanczyk, Bigarella et al. 2010). El gen del transportador presináptico de serotonina (**SCL6A4**) se ha evaluado en tres estudios con resultados también discrepantes entre ellos (Froehlich, McGough et al. 2010). Otros genes (*COMT, DRD2, DRD5, CHRNA4, SCLCA2, HTR1B, HTR2A, o SNAP25*) sólo disponen de un estudio publicado sin existir replicaciones de los resultados observados (Froehlich, McGough et al. 2010; Polanczyk, Bigarella et al. 2010). Recientemente grupo de trabajo internacional ha publicado el primer estudio que ha evaluado el **gen de la latrofinilina-3 (LPHN3)** y la respuesta a metilfenidato, hallando una relación positiva (Arcos-Burgos, Jain et al. 2010). Por otra parte, hasta el momento no se ha evaluado la participación de genes implicados en la vía metabólica



del metilfenidato como la carboxilesterasa-1 (CES1) o con genes relevantes en el neurodesarrollo asociados al TDAH, como los factores neurotróficos, en la resuesta diferencial de los pacientes al tratamiento con metilfenidato.

**Atomoxetina** es un fármaco no estimulante indicado para el tratamiento del TDAH. Su mecanismo de acción esta mediado por la inhibición del transportador presináptico de noradrenalina. Su metabolismo se realiza principalmente a través del CYP2D6, y se ve afectado por fármacos que inhiban o estimulen este citocromo (como fluoxetina o paroxetina). En la actualidad no se han publicado estudios de farmacogenética a nivel farmacodinámico, en cambio existen resultados que vinculan una mayor eficacia y presencia de efectos secundarios en individuos metabolizadores pobres o lentos para el CYP2D6 (ter Laak, Temmink et al. 2010). En un meta-análisis se observó una mayor respuesta a atomoxetina, asociado con una mayor retención en el estudio y niveles plasmáticos más elevados (Michelson, Read et al. 2007). Por otra parte, se observó una mayor frecuencia de disminución del apetito, insomnio e incremento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca (Michelson, Read et al. 2007Michelson, Read et al. 2007).

Los resultados discrepantes de los estudios de farmacogenética en el TDAH, y en concreto con metilfenidato, pueden deberse a la diferente metodología aplicada en los mismos. No existen estudios con muestras superiores a 180 sujetos, lo que limita el poder estadístico para hallar diferencias. Algunos son estudios retrospectivos, mientras que otros son prospectivos. La gran mayoría son estudios abiertos no controlados con placebo por motivos éticos. Mayoritariamente, en estos trabajos no se ha controlado de forma homogénea el efecto de las dosis de metilfenidato o el tipo de informante (profesores o padres), se han incluido únicamente variables dicotómicas para definir la respuesta a metilfenidato y/o no se han controlado variables ambientales. Además, todos ellos se han centrado en polimorfismos individuales y en ningún caso se ha asegurado la cobertura genética de los genes estudiados. Por ello, se precisa de estudios con muestras amplias y que controlen las limitaciones de los trabajos previos, incorporando las recomendaciones internacionales para realización de estudios de farmacogenética.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Adachi, M., M. Barrot, et al. (2008). "Selective loss of brain-derived neurotrophic factor in the dentate gyrus attenuates antidepressant efficacy." *Biol Psychiatry* **63**(7): 642-649.
- Adams, D. H., S. Close, et al. (2008). "Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." *Hum Psychopharmacol* **23**(4): 267-274.
- Albayrak, O., S. Friedel, et al. (2008). "Genetic aspects in attention-deficit/hyperactivity disorder." *J Neural Transm* **115**(2): 305-315.
- Alberts-Corush, J., P. Firestone, et al. (1986). "Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children." *Am J Orthopsychiatry* **56**(3): 413-423.
- Albrecht, A., P. G. Morena, et al. (2004). "High dose of depot risperidone in a nonresponder schizophrenic patient." *J Clin Psychopharmacol* **24**(6): 673-674.
- Anttila, S., A. Illi, et al. (2004). "Interaction between NOTCH4 and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenia patients with poor response to typical neuroleptics." *Pharmacogenetics* **14**(5): 303-307.
- Arcos-Burgos, M., M. Jain, et al. (2010). "A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication." *Mol Psychiatry* **15**(11): 1053-1066.
- Arinami, T., M. Gao, et al. (1997). "A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia." *Hum Mol Genet* **6**(4): 577-582.
- Arranz, M., D. Collier, et al. (1995). "Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene." *Lancet* **346**(8970): 281-282.
- Arranz, M. J., D. A. Collier, et al. (1996). "Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine." *Neurosci Lett* **217**(2-3): 177-178.
- Arranz, M. J., J. Munro, et al. (2000). "Pharmacogenetic prediction of clozapine response." *Lancet* **355**(9215): 1615-1616.
- Arranz, M. J., J. Munro, et al. (1998). "Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine." *Mol Psychiatry* **3**(1): 61-66.
- Arranz, M. J., J. Munro, et al. (1998). "Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response." *Schizophr Res* **32**(2): 93-99.
- Bakker, P. R., P. N. van Harten, et al. (2008). "Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions." *Mol Psychiatry* **13**(5): 544-556.
- Benmessaoud, D., N. Hamdani, et al. (2008). "Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT2A receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics." *BMC Psychiatry* **8**: 40.

- Bertolino, A., G. Caforio, et al. (2004). "Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(10): 1798-1805.
- Bidwell, L. C., E. G. Willcutt, et al. (2007). "Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **62**(9): 991-998.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (1992). "Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples." Arch Gen Psychiatry **49**(9): 728-738.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (1990). "Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **29**(4): 526-533.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (1991). "Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders." Arch Gen Psychiatry **48**(7): 633-642.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (1995). "High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study." Am J Psychiatry **152**(3): 431-435.
- Biederman, J., S. V. Faraone, et al. (1998). "Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **37**(3): 305-313.
- Bishop, J. R., V. L. Ellingrod, et al. (2005). "Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment." Schizophr Res **77**(2-3): 253-260.
- Bozina, N., M. R. Kuzman, et al. (2008). "Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients." J Psychiatr Res **42**(2): 89-97.
- Brookes, K., X. Xu, et al. (2006). "The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes." Mol Psychiatry **11**(10): 934-953.
- Cantwell, D. P. (1972). "Psychiatric illness in the families of hyperactive children." Arch Gen Psychiatry **27**(3): 414-417.
- Cantwell, D. P. (1975). "Genetics of hyperactivity." J Child Psychol Psychiatry **16**: 261-264.
- Castells, X., J. A. Ramos-Quiroga, et al. (2011). "Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis." CNS Drugs **25**(2): 157-169.
- Collier, D. A. (2003). "Pharmacogenetics in psychosis." Drug News Perspect **16**(3): 159-165.
- Comings, D. E., R. Gade-Andavolu, et al. (2000). "Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder." Clin Genet **58**(1): 31-40.
- Cook, E. H., Jr., M. A. Stein, et al. (1995). "Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene." Am J Hum Genet **56**(4): 993-998.

- Chen, S. F., Y. C. Shen, et al. (2009). "Effects of the DRD3 Ser9Gly polymorphism on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients as modified by clinical factors." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **33**(3): 470-474.
- Chen, S. F., Y. C. Shen, et al. (2009). "HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients." Psychopharmacology (Berl) **205**(2): 285-292.
- de Leon, J. (2009). "Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine for CNS disorders." Neuropsychopharmacology **34**(1): 159-172.
- de Leon, J., M. T. Susce, et al. (2005). "The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation." J Clin Psychiatry **66**(1): 15-27.
- Derks, E. M., J. J. Hudziak, et al. (2008). "Genetic and environmental influences on the relation between attention problems and attention deficit hyperactivity disorder." Behav Genet **38**(1): 11-23.
- Dorval, K. M., K. G. Wigg, et al. (2007). "Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder." Genes Brain Behav **6**(5): 444-452.
- Ellingrod, V. L., B. C. Lund, et al. (2003). "5-HT2A receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia." Psychopharmacol Bull **37**(2): 109-112.
- Ellingrod, V. L., P. J. Perry, et al. (2002). "5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia." J Clin Psychopharmacol **22**(6): 622-624.
- Faraone, S. V. and J. Biederman (1998). "Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **44**(10): 951-958.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2000). "Assessing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: which is more valid?" J Consult Clin Psychol **68**(5): 830-842.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (1991). "A family-genetic study of girls with DSM-III attention deficit disorder." Am J Psychiatry **148**(1): 112-117.
- Faraone, S. V., J. Biederman, et al. (2000). "Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder." Genet Epidemiol **18**(1): 1-16.
- Faraone, S. V. and A. E. Doyle (2000). "Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder." Curr Psychiatry Rep **2**(2): 143-146.
- Faraone, S. V., A. E. Doyle, et al. (2008). "Linkage analysis of attention deficit hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1387-1391.
- Faraone, S. V., R. H. Perlis, et al. (2005). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry **57**(11): 1313-1323.
- Faraone, S. V., D. Tsuang, et al. (1999). Genetics and mental disorders: a guide for students, clinicians, and researchers. New York, NY, Guilford Press

- Feng, Y., K. G. Wigg, et al. (2005). "Sequence variation in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **139B**(1): 1-6.
- Fijal, B. A., B. J. Kinon, et al. (2009). "Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia." Pharmacogenomics J **9**(5): 311-318.
- Frick, P. J., Lahey BB, Christ MG, Green S (1991). "History of childhood behavior problems in biological relatives of boys with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder " J Clin Child Psychol **20**: 445-451.
- Froehlich, T. E., J. J. McGough, et al. (2010). "Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics." CNS Drugs **24**(2): 99-117.
- Gesteira, A., F. Barros, et al. (2010). "Pharmacogenetic studies on the antipsychotic treatment. Current status and perspectives." Actas Esp Psiquiatr **38**(5): 301-316.
- Gex-Fabry, M., C. B. Eap, et al. (2008). "CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response." Ther Drug Monit **30**(4): 474-482.
- Goodman, R. and J. Stevenson (1989). "A twin study of hyperactivity--I. An examination of hyperactivity scores and categories derived from Rutter teacher and parent questionnaires." J Child Psychol Psychiatry **30**(5): 671-689.
- Goodman, R. and J. Stevenson (1989). "A twin study of hyperactivity--II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal adversity." J Child Psychol Psychiatry **30**(5): 691-709.
- Gratacos, M., V. Soria, et al. (2008). "A brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haplotype is associated with antidepressant treatment outcome in mood disorders." Pharmacogenomics J **8**(2): 101-112.
- Guzey, C., T. Aamo, et al. (2000). "Risperidone metabolism and the impact of being a cytochrome P450 2D6 ultrarapid metabolizer." J Clin Psychiatry **61**(8): 600-601.
- Hay, D. A., K. S. Bennett, et al. (2007). "A twin study of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions rated by the strengths and weaknesses of ADHD-symptoms and normal-behavior (SWAN) scale." Biol Psychiatry **61**(5): 700-705.
- Hechtman, L. (1996). "Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review." Can J Psychiatry **41**(6): 350-360.
- Hoop, J. G., M. I. Lapid, et al. "Clinical and ethical considerations in pharmacogenetic testing: views of physicians in 3 "early adopting" departments of psychiatry." J Clin Psychiatry **71**(6): 745-753.
- Hranilovic, D., J. Stefulj, et al. (2004). "Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression." Biol Psychiatry **55**(11): 1090-1094.
- Hwang, R., C. Zai, et al. (2010). "Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant." Pharmacogenomics J **10**(3): 200-218.

- Inada, T., A. Nakamura, et al. (2003). "Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **120B**(1): 35-39.
- Insel, T. R. and P. S. Wang (2010). "Rethinking mental illness." JAMA **303**(19): 1970-1971.
- Jonsson, E. G., L. Flyckt, et al. (2003). "Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis." Psychiatr Genet **13**(1): 1-12.
- Kato, M., T. Fukuda, et al. (2008). "ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(2): 398-404.
- Kieling, C., J. P. Genro, et al. (2010). "A current update on ADHD pharmacogenomics." Pharmacogenomics **11**(3): 407-419.
- Kim, B., E. Y. Choi, et al. (2008). "Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting." Hum Psychopharmacol **23**(1): 61-67.
- Kirchheiner, J., K. Nickchen, et al. (2004). "Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response." Mol Psychiatry **9**(5): 442-473.
- Kohlrausch, F. B., C. S. Gama, et al. (2008). "Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics." Pharmacogenet Genomics **18**(7): 599-609.
- Kraft, J. B., S. L. Slager, et al. (2005). "Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response." Biol Psychiatry **58**(5): 374-381.
- LaHoste, G. J., J. M. Swanson, et al. (1996). "Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder." Mol Psychiatry **1**(2): 121-124.
- Laje, G. and F. J. McMahon (2010). "Genome-wide association studies of antidepressant outcome: A brief review." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.
- Lane, H. Y., Y. C. Chang, et al. (2002). "Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene." Am J Psychiatry **159**(9): 1593-1595.
- Lane, H. Y., C. C. Lee, et al. (2004). "Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function." Int J Neuropsychopharmacol **7**(4): 461-470.
- Lasky-Su, J., R. J. Anney, et al. (2008). "Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1355-1358.
- Lasky-Su, J., B. M. Neale, et al. (2008). "Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1345-1354.

- Lencz, T., D. G. Robinson, et al. (2006). "DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients." Am J Psychiatry **163**(3): 529-531.
- Leuchter, A. F., I. A. Cook, et al. (2010). "Biomarkers to predict antidepressant response." Curr Psychiatry Rep **12**(6): 553-562.
- Lin, C. H., S. J. Tsai, et al. (1999). "No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population." Neuroreport **10**(1): 57-60.
- Malhotra, A. K., D. Goldman, et al. (1996). "Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine." Am J Psychiatry **153**(8): 1092-1094.
- Manshadi, M., S. Lippmann, et al. (1983). "Alcohol abuse and attention deficit disorder." J Clin Psychiatry **44**(10): 379-380.
- Masellis, M., V. Basile, et al. (1998). "Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients." Neuropsychopharmacology **19**(2): 123-132.
- McLoughlin, G., A. Ronald, et al. (2007). "Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components." J Abnorm Child Psychol **35**(6): 999-1008.
- Michelson, D., H. A. Read, et al. (2007). "CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **46**(2): 242-251.
- Mihaljevic-Peles, A., N. Bozina, et al. (2007). "Pharmacogenetics in modern psychiatry." Psychiatr Danub **19**(3): 231-233.
- Mihaljevic Peles, A., N. Bozina, et al. (2008). "MDR1 gene polymorphism: therapeutic response to paroxetine among patients with major depression." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **32**(6): 1439-1444.
- Morrison, J. R. and M. A. Stewart (1971). "A family study of the hyperactive child syndrome." Biol Psychiatry **3**(3): 189-195.
- Morrison, J. R. and M. A. Stewart (1973). "The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children." Arch Gen Psychiatry **28**(6): 888-891.
- Mossner, R., A. Schuhmacher, et al. (2008). "Further evidence for a functional role of the glutamate receptor gene GRM3 in schizophrenia." Eur Neuropsychopharmacol **18**(10): 768-772.
- Mrazek, D. A., A. J. Rush, et al. (2009). "SLC6A4 variation and citalopram response." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **150B**(3): 341-351.
- Neale, B. M. and S. V. Faraone (2008). "Perspective on the genetics of attention deficit/hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1334-1336.
- Neale, B. M., J. Lasky-Su, et al. (2008). "Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1337-1344.

- Parsons, M. J., U. M. D'Souza, et al. (2004). "The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity." Biol Psychiatry **56**(6): 406-410.
- Peters, E. J., S. L. Slager, et al. (2008). "Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR\*D sample." PLoS One **3**(4): e1872.
- Polanczyk, G., M. P. Bigarella, et al. (2010). "Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children." Curr Pharm Des **16**(22): 2462-2473.
- Polderman, T. J., E. M. Derks, et al. (2007). "Across the continuum of attention skills: a twin study of the SWAN ADHD rating scale." J Child Psychol Psychiatry **48**(11): 1080-1087.
- Polesskaya, O. O., C. Aston, et al. (2006). "Allele C-specific methylation of the 5-HT2A receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1." J Neurosci Res **83**(3): 362-373.
- Porcelli, S., A. Drago, et al. (2011). "Pharmacogenetics of antidepressant response." J Psychiatry Neurosci **36**(2): 87-113.
- Ramos-Quiroga, J. A., R. Bosch, et al. (2008). "Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate : a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder." CNS Drugs **22**(7): 603-611.
- Ramos-Quiroga, J. A., M. Ribases-Haro, et al. (2007). "[Genetic advances in attention deficit hyperactivity disorder]." Rev Neurol **44 Suppl 3**: S51-52.
- Rau, T., G. Wohlleben, et al. (2004). "CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants-a pilot study." Clin Pharmacol Ther **75**(5): 386-393.
- Serretti, A., P. Artioli, et al. (2005). "Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies." Pharmacogenet Genomics **15**(2): 61-67.
- Serretti, A., M. Kato, et al. (2007). "Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients." Mol Psychiatry **12**(3): 247-257.
- Shams, M. E., B. Arneith, et al. (2006). "CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine." J Clin Pharm Ther **31**(5): 493-502.
- Shelton, K., K. Lifford, et al. (2007). "The association between conduct problems and the initiation and progression of marijuana use during adolescence: a genetic analysis across time." Behav Genet **37**(2): 314-325.
- Smeraldi, E., A. Serretti, et al. (2006). "Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants." Psychiatr Genet **16**(4): 153-158.
- Smits, K., L. Smits, et al. (2007). "Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors." Int Clin Psychopharmacol **22**(3): 137-143.



- Smits, K. M., L. J. Smits, et al. (2007). "Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model." Clin Ther **29**(4): 691-702.
- Smits, K. M., L. J. Smits, et al. (2004). "Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review." Mol Psychiatry **9**(5): 433-441.
- Sodhi, M. S., M. J. Arranz, et al. (1995). "Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene." Neuroreport **7**(1): 169-172.
- Sonuga-Barke, E. J., J. Lasky-Su, et al. (2008). "Does parental expressed emotion moderate genetic effects in ADHD? An exploration using a genome wide association scan." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(8): 1359-1368.
- Sprich, S., J. Biederman, et al. (2000). "Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **39**(11): 1432-1437.
- Stein, M. A. and J. J. McGough (2008). "The pharmacogenomic era: promise for personalizing attention deficit hyperactivity disorder therapy." Child Adolesc Psychiatr Clin N Am **17**(2): 475-490, xi-xii.
- Tandon, R., R. H. Belmaker, et al. (2008). "World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia." Schizophr Res **100**(1-3): 20-38.
- ter Laak, M. A., A. H. Temmink, et al. (2010). "Recognition of impaired atomoxetine metabolism because of low CYP2D6 activity." Pediatr Neurol **43**(3): 159-162.
- Thapar, A., J. Holmes, et al. (1999). "Genetic basis of attention deficit and hyperactivity." Br J Psychiatry **174**: 105-111.
- Thapar, A., K. Langley, et al. (2007). "Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective." Br J Psychiatry **190**: 1-3.
- Thapar, A., K. Langley, et al. (2007). "Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder." Psychol Med **37**(12): 1681-1692.
- Thompson, J., N. Thomas, et al. (1997). "D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele." Pharmacogenetics **7**(6): 479-484.
- Tsai, S. J., C. J. Hong, et al. (2000). "Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response." Schizophr Res **44**(3): 177-181.
- Waldman, I. D. (1996). "Aggressive boys' hostile perceptual and response biases: the role of attention and impulsivity." Child Dev **67**(3): 1015-1033.
- Waldman, I. D. and I. R. Gizer (2006). "The genetics of attention deficit hyperactivity disorder." Clin Psychol Rev **26**(4): 396-432.
- Wallis, D., H. F. Russell, et al. (2008). "Review: Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder." J Pediatr Psychol **33**(10): 1085-1099.

- Wang, L., L. Yu, et al. (2007). "Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients." Neurosci Lett **414**(1): 1-4.
- Weiden, P. J. and M. Olfson (1995). "Cost of relapse in schizophrenia." Schizophr Bull **21**(3): 419-429.
- Welner, Z., A. Welner, et al. (1977). "A controlled study of siblings of hyperactive children." J Nerv Ment Dis **165**(2): 110-117.
- Woodward, N. D., K. Jayatilake, et al. (2007). "COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia." Schizophr Res **90**(1-3): 86-96.
- Xing, Q., R. Gao, et al. (2006). "Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients." Pharmacogenomics **7**(7): 987-993.
- Xing, Q., X. Qian, et al. (2007). "The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients." Int J Neuropsychopharmacol **10**(5): 631-637.
- Yamanouchi, Y., N. Iwata, et al. (2003). "Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone." Pharmacogenomics J **3**(6): 356-361.
- Yin, O. Q., Y. K. Wing, et al. (2006). "Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients." J Clin Psychopharmacol **26**(4): 367-372.
- Zai, C. C., V. De Luca, et al. (2007). "Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients." Mol Psychiatry **12**(9): 794-795.
- Zhang, J. P. and A. K. Malhotra (2011). "Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction." Expert Opin Drug Metab Toxicol **7**(1): 9-37.
- Zhou, Z. L., X. Li, et al. (2006). "Multiple dose pharmacokinetics of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Chinese female patients with schizophrenia." Acta Pharmacol Sin **27**(3): 381-386.
- Ziedonis, D., B. Hitsman, et al. (2008). "Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report." Nicotine Tob Res **10**(12): 1691-1715.