

El proyecto del genoma humano y su impacto en la psiquiatría

Carlos Cruz*

Summary

Extensive quantitative evidence supports the role of genetic influences on psychiatric disorders. The power of molecular biology techniques strongly endorses the field of human molecular genetics on the research agenda of modern psychiatry. The recent progress in the mapping of the human genome permits the envisagement of the impact and future implications of these advances on several disciplines of mental health.

Key words: Project of the human genome, psychiatry, genetic psychiatry, molecular biology.

Resumen

Está comprobado cuantitativamente el papel que ejercen las influencias genéticas en los trastornos psiquiátricos, lo cual, aunado al poder que han demostrado tener las estrategias de la genética y la biología molecular, colocan al campo de la genética en una posición sólida dentro la agenda de investigación de la psiquiatría moderna. Los recientes avances en el progreso del mapa del genoma humano, con todas sus posibles implicaciones, nos obligan a reflexionar sobre el impacto de estos hallazgos en las disciplinas de la salud mental.

Palabras clave: Proyecto genoma humano, psiquiatría, genética psiquiátrica, biología molecular.

El lunes 26 de junio, en una ceremonia celebrada en la Casa Blanca, presidida por el Presidente de los Estados Unidos, William Clinton, y por el primer ministro inglés, Tony Blair, los investigadores del Proyecto Internacional del Genoma Humano y de la compañía privada Celera Genomics, anunciaron la terminación, en forma conjunta, del primer borrador general del genoma humano (<http://www.whitehouse.gov/WH/New/html/genome-20000626.html>.) La noticia, ampliamente difundida por los distintos medios de información, supone que este avance científico tendrá alcances enormes en distintas disciplinas del conocimiento, incluyendo, por supuesto, el ámbito de la medicina y sus diferentes especialidades. En consecuencia este anuncio lleva a plantearnos una serie de preguntas pertinentes al campo de la salud mental. El propósito de esta nota es analizar y reflexionar sobre cuál es el impacto actual y futuro de estos hallazgos genéticos en el campo específico

de la psiquiatría. Algunos de los comentarios expresados en este ensayo ya han sido discutidos en profundidad por otros autores; tal es el caso particular de las posibles implicaciones que tendrían estos hallazgos sobre algunos temas, como el diagnóstico genético o la epidemiología molecular, por lo que el lector deberá referirse a la bibliografía pertinente.

En primer lugar sería conveniente definir qué es o en qué consiste el denominado Proyecto del Genoma Humano, así como sus implicaciones generales.

El proyecto del Genoma Humano¹

<http://www.ornl.gov/hgmis>

El Proyecto del Genoma Humano (HGP por sus siglas en inglés) ha sido un esfuerzo de investigación a gran escala cuyo objetivo general es el de analizar el material genético, o genoma, el cual determina las características de los individuos en su nivel más fundamental. Aunque su diseño se planeó desde mediados de los años 80, no fue sino hasta 1990 cuando se iniciaron sus labores formales en un esfuerzo coordinado originalmente por el Departamento de Energía de los Estados Unidos, y los institutos de salud de ese país. En los últimos años se han sumado a este esfuerzo recursos tanto económicos como humanos de otros países, como la Gran Bretaña, Japón, Alemania, Francia y, recientemente, China. Es importante mencionar que en cierto momento, algunos investigadores que originalmente formaron parte de este esfuerzo federal, crearon con el tiempo una organización paralela financiada con recursos del sector privado. Esta competencia ha añadido un estímulo extraordinario a esta "carrera" científica, influyendo notablemente en la aceleración de los planes originales.

El HGP propone como metas generales: a) determinar la secuencia de los aproximadamente 3×10^{12} nucleótidos o pares de bases que constituyen los cromosomas; b) identificar los cerca de 100,000 genes que probablemente constituyen el bagaje genético in-

¹ Aunque el HGP fue planeado a un plazo de 15 años, el rápido avance tecnológico ha acelerado la fecha de su terminación para el 2003, 2 años antes de lo planeado. Esta fecha coincidirá con el 50 aniversario del descubrimiento por Watson y Crick de la doble hélice. Algunos de los avances específicos son la obtención y el informe sobre la secuencia completa de los cromosomas 22, 5, 16, 19 y 21.

* Departamento de Genética Psiquiátrica, Dirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente. Calz. México-Xochimilco 101. San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

Recibido: 3 de julio de 2000.

Aceptado: 21 de julio de 2000.

cluido en el ADN; c) almacenar esta información en bases de datos apropiadas, así como desarrollar herramientas para analizar estos datos, y por último, como característica única, d) incluir en el análisis las posibles implicaciones éticas, morales y sociales que pueden llegar a surgir.

Desde el punto de vista operativo, el proyecto se concibió en tres etapas generales. En la primera se intenta producir un *mapa genético* detallado que consiste en miles de secuencias de marcadores genéticos ordenados, los cuales facilitarán la identificación de regiones cromosómicas que contengan secuencias de información (genes) importantes para cualquier trastorno humano que tenga una base genética hereditaria. En la segunda etapa se espera generar un *mapa físico* continuo del ADN, que consistirá en un conjunto de clonas de ADN, parte de cuyas secuencias se sobrelapan. Ello permitirá identificar estrictamente (clonar) los genes respectivos. En la tercera fase se trata de identificar todos y cada uno de los genes en el genoma humano, y conocer su secuencia de nucleótidos y su localización exacta. La noticia antes mencionada se podría situar en las dos primeras etapas.

Además, el proyecto se ha extendido al análisis de los genomas de otros organismos no humanos, como los de la bacteria *E. coli*, la mosca *Drosophila* o el ratón de laboratorio.

¿Cuál sería el beneficio de este esfuerzo?

Citando la fuente del HMG, se desprende que "...el conocimiento exacto de la estructura del DNA permitirá aplicarlo al desarrollo de nuevas formas para diagnosticar, tratar y posiblemente algún día prevenir las miles de enfermedades que nos afectan. Además, permitirá obtener pistas para comprender la biología humana y la de muchos otros organismos. Por otra parte, la información impresa en la secuencia del ADN permitirá entender mejor sus capacidades naturales, las cuales podrán aplicarse para tratar de resolver diversos problemas en los campos de la salud, la energía, la agricultura y el medio ambiente."

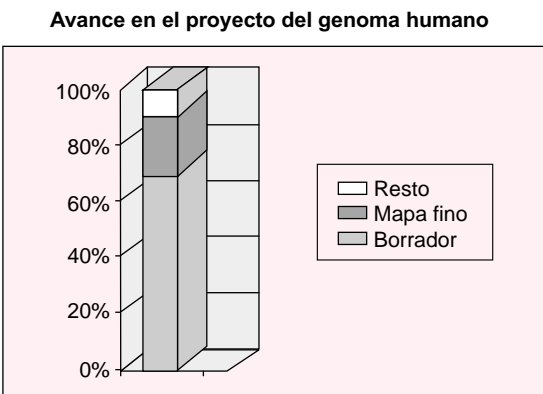


Figura 1. Los datos reportados por el HGP mientras el autor escribía esta nota indican que se tiene el 65.7% de la secuencia de trabajo, y 21.1% de una secuencia de alta calidad. En los años subsiguientes, los espacios que aún no han sido identificados serán analizados de forma tal que en el plazo de tres años, como máximo, se podrá tener una secuencia de alta calidad de referencia del ADN.

Es claro que en el caso particular de la salud esta promesa ya ha empezado a rendir frutos. Por ejemplo, el preciso conocimiento de los mapas genéticos ha permitido descubrir los genes causales de diversas enfermedades que durante años se supuso que tenían una base genética, pero cuya clonación, como en el caso de la enfermedad de Huntington, resultó elusiva con el paso del tiempo. En otros casos han permitido dilucidar el papel que ejercen los productos de ciertos genes en el desarrollo de enfermedades más complejas (así definidas por la manera en la que se heredan), como por ejemplo: la diabetes no dependiente de la insulina, el cáncer de mama y algunos trastornos cerebrales que pertenecen a la frontera entre la neurología y la psiquiatría, como son el mal de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer. Asimismo, una de las aplicaciones en las que es más patente el posible beneficio de esta información es la que se relaciona con los aspectos diagnósticos (26).

¿Cuál ha sido o será el impacto de este ambicioso proyecto de la genética molecular en el campo de los trastornos mentales?

En primer lugar, es preciso mencionar algunas consideraciones expresadas respecto al estado actual de esta disciplina médica. Algunos autores, como H. Pardes, comentan que "...la psiquiatría contemporánea es el producto de una serie de "mutaciones" previas, por lo que en su estado actual representa el amalgama de sus anteriores "yos" —fenomenología kraepeliniana; psiquiatría psico-dinámica freudiana, psiquiatría conductual social y comunitaria y, recientemente, una psiquiatría biológica orientada a la farmacología" (22). En este sentido, el concepto de que los procesos mentales tienen una relación íntima con diferentes procesos neurobiológicos (1), no solo ha influido en la disciplina psiquiátrica misma, sino también es sin duda uno de los elementos centrales que sustentan lo que, en palabras de Lionel Penrose, es esa un tanto "extraña asociación entre compañeros de cama", la genética y la psiquiatría (citado en la referencia 19). De esta manera los investigadores básicos y clínicos de todo el mundo consideran que el análisis del papel que desempeñan las moléculas biológicas (particular pero no exclusivamente, las proteínas) en el funcionamiento del sistema nervioso es fundamental para entender los procesos básicos y aun los más complejos subyacentes a la función mental. Como por definición los genes constituyen secuencias de información codificadas que una vez traducidas producen estos elementos protéicos, queda claro en dónde se establece este curioso "romance".

Por otra parte, cabe recordar que el propósito de la genética clásica es el de determinar si un rasgo particular de interés (característica fenotípica) es heredable, y tratar de delinear el posible o posibles maneras de heredarlo. En este sentido es importante reconocer que, a pesar de los grandes retos que plantea la aplicación de los diferentes paradigmas de la genética cuantitativa al campo de los trastornos mentales (i.e. los estudios en familias, en gemelos y en sujetos dados en adopción), éstos han generado evidencias sólidas.

das que apoyan la existencia de un componente genético heredable, asociado con los principales problemas mentales (16). Además, un resultado un tanto inesperado de estos estudios es que establecen que son tanto los genes, como los factores del medio ambiente (cualesquiera que sean éstos), los elementos esenciales para el desarrollo tanto de los trastornos psiquiátricos como de la expresión de los rasgos de la conducta normal de los individuos (campo de acción de la genética conductual o del comportamiento). De esta manera, la sempiterna disputa entre lo que se hereda biológicamente (*nature*) y lo que es producto de las experiencias del exterior (*nurture*) resulta, en consecuencia, un diálogo estéril.

Por estos antecedentes, el siguiente paso ha sido tratar de identificar estos factores genéticos (genes) utilizando el conocimiento generado por la biología y la genética molecular.

Aplicación e implicaciones de las estrategias de la genética molecular a la psiquiatría

En un estudio seminal publicado en los albores de la década de los años ochenta, Botstein y cols (5) propusieron la factibilidad de construir un mapa de ligamiento o enlace (*linkage*) genético basado en la utilización de la información proporcionada por las variantes (polimorfismos) en la secuencia de los nucleótidos de los fragmentos del ADN, los cuáles podrían servir como marcadores aun más informativos que las tradicionalmente en ese entonces usadas variantes polimórficas de proteínas (para una descripción detallada de los métodos de la genética molecular epidemiológica, ver la referencia 6). Paralelamente, se describieron nuevas metodologías (e.j. la técnica de reacción en cadena de la polimerasa o PCR), y reactivos cada vez más poderosos de la biología molecular (como el diseño de nuevos vectores de clonación o la identificación de nuevas enzimas de restricción), que permitieron tipificar en forma sencilla y rápida las variantes alélicas de diver-

sas secuencias del genoma. Diversos grupos de investigación aplicaron con gran éxito estas herramientas metodológicas en familias con múltiples afectados teniendo entre sus logros más conocidos la clonación de los genes causales de la fibrosis quística o la neurofibromatosis.

Este tipo de resultados estimuló consecuentemente su posible aplicación en áreas que, como la psiquiatría, habían estado al margen de la aplicación de las estrategias que ofrecían la posibilidad de revelar sus bases moleculares, creándose así lo que ahora se denomina como psiquiatría genética molecular. Desafortunadamente la búsqueda de los genes que intervienen en ella se ha convertido en una tarea muy complicada y, con notables excepciones, como veremos mas adelante, infructuosa. Por ejemplo, en problemas como el trastorno bipolar o la esquizofrenia, en los cuales se llegó a pregonar desde finales de los años 80, que se había identificado la región cromosómica que incluía al gene o a los genes de interés. Sin embargo, estos reportes fueron seguidos de intentos fallidos para corroborarlos. Este tipo de prematuros o falsos hallazgos ha provocado cierto escepticismo en el mundo académico, por lo que se ha generado la necesidad de replantear cuáles son entonces los elementos que no se tomaron inicialmente en cuenta o con el suficiente cuidado, y a reflexionar sobre los verdaderos avances que se esperan en el futuro. Dentro de la primera categoría podríamos incluir la complejidad de los problemas a los que nos referimos. No cabe duda de que los trastornos psiquiátricos representan problemas complejos, tanto desde el punto de vista de su constitución general como desde el punto de vista genético. Los métodos de tipo paramétrico de enlace génico que poseen la fuerza estadística suficiente para identificar a los genes causantes de trastornos que se heredan con un patrón de tipo mendeliano, pierden poder cuando se emplean en la búsqueda de genes que, como ocurre quizá en el caso de la mayoría de los rasgos asociados con los trastornos psiquiátricos, tienen un efecto

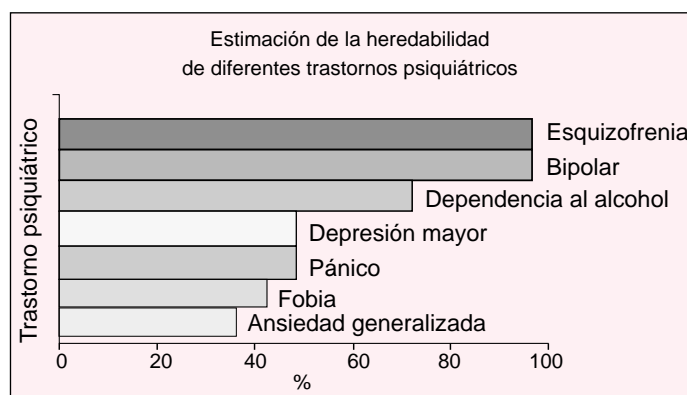


Figura 2. Los múltiples estudios en las poblaciones de gemelos mono y dicigóticos han demostrado que, en general, hay mayor concordancia en la expresión del fenotipo de interés (diagnóstico clínico, síntomas comunes) en los gemelos idénticos que en los fraternos. Este y otros tipos de análisis se interpretan como evidencias de que los trastornos psiquiátricos tienen un componente genético. Además, permiten estimar bajo ciertos modelos de análisis matemático, el denominado valor de heredabilidad (Modificada de la referencia 21).

ponderal limitado, probablemente menor del 10%, sobre la varianza del fenotipo. Los problemas, como la dificultad para establecer con certeza la posible manera de heredarlos, o bien, la posibilidad de que haya una definición inapropiada del fenotipo (ya sea porque en algunos de los individuos que tienen el gen de la enfermedad, éste no se exprese en el rasgo de interés, o se exprese de manera incompleta) afectan substancialmente la generación de errores tanto de tipo I como de tipo II. No obstante, ha sido en algunos casos a través de las estrategias clásicas de enlace génico que se han logrado obtener evidencias sólidas de que en ciertas formas familiares hay gen o genes con efecto mayor o principal. Un ejemplo lo constituyen los genes en los cromosomas 1, 14 y 21 para la Enfermedad de Alzheimer (4), o el reciente informe sobre el enlace génico en una región del brazo largo del cromosoma 1 para las formas familiares de la esquizofrenia (7). Se ha argumentado en contraparte, que el empleo de métodos de análisis no paramétricos, en los que se utiliza la información adquirida de parejas de hermanos afectados, o de familias nucleares (padre, madre y sujeto afectado) aun de estudios de asociación entre casos vs controles, deben ser las estrategias a emplear (21, 23). La bibliografía actual del campo de la genética psiquiátrica refleja, sin duda alguna, este cambio de paradigma, siendo cada vez más frecuente encontrar reportes de la asociación o del desequilibrio de enlace (*linkage disequilibrium*) tanto positivo como negativo, entre ciertas variantes alélicas de diversos genes considerados por diferentes evidencias como posibles candidatos, y casi cualquier trastorno citado en el DSM-IV.

Las ventajas y los problemas de ambas aproximaciones han sido objeto de discusión en el pasado y aun blanco de críticas en fechas recientes (2,20,23); asimismo, se han sugerido guías metodológicas más estrictas para evitar repetir los problemas del pasado (18). Ahora que se cuenta con una información más precisa del genoma humano se podrá establecer la dimensión y la utilidad real de estas propuestas.

Otra idea que merece ser evaluada es la propuesta de que la identificación de los genes asociados a "las enfermedades psiquiátricas" no se limite al análisis por medio de las categorías diagnósticas. Diversas voces autorizadas han expresado su preocupación al respecto, apoyando la idea alternativa de que la vía conducente debe ser el análisis de rasgos específicos asociados al diagnóstico, que posean una base biológica susceptible de ser evaluada (21,25). La búsqueda de estos posibles "marcadores biológicos de rasgo", como distintas alteraciones bioquímicas o neuroendócrinas, algunas perturbaciones neurofisiológicas o déficits neuropsicológicos, y aun ciertas variables de la personalidad humana, aunque ha sido una área de investigación tradicionalmente prolija en resultados, no ha arrojado datos suficientemente sólidos. Las escasas, pero ejemplares excepciones de esta tendencia, como la identificación de que cambios en la secuencia del gene que codifica para el receptor α -7 nicotínico se asocian al déficit del potencial eléctrico neural evocado P50, observado en algunos pacientes esquizofrénicos o en algunos de sus familiares (13) mantienen vivas, sin embargo, estas expectativas. Es aquí en don-

de se espera que el conocimiento absoluto de la constitución genética de los individuos y, en consecuencia, de la función exacta de sus productos protéicos, permitirá evaluar con mayor rigor el papel de estas variaciones biológicas, así como su posible utilidad en la descripción de nuevas categorías nosológicas.

Es importante mencionar también, aunque en forma breve, el efecto directo y substancial que el HGP ha tenido en el campo tecnológico, originado por la necesidad de "acelerar el paso" en esta competencia contra el tiempo. Ello ha tenido una influencia enorme en la generación de nuevos métodos de secuenciación a gran escala y en el desarrollo de instrumentación robótica y microchips "genómicos" (27), los cuales permitirán analizar en forma muy eficiente y rápida miles de secuencias polimórficas en forma simultánea. Su aplicación al campo de la genética psiquiátrica dependerá, entonces, de la lentitud en que vayan siendo descritas nuevas variantes polimórficas tanto de los genes ya conocidos como de las nuevas secuencias que se caractericen.

Otro aspecto que merece una mención especial se refiere la posibilidad de llegar a conocer de forma íntima la información genética de otras especies para la comprensión de los procesos neurobiológicos subyacentes a los trastornos psiquiátricos. Un ejemplo de ello es la relación que existe entre la estructura-función de ciertas proteínas previamente descritas en el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, con las presenilinas 1 y 2 y la Enfermedad de Alzheimer (4). Por otra parte, desde hace más de una década se propuso que la utilización del mapa genético en dos distintas cepas de algún organismo, las cuales difirieran marcadamente en un rasgo de interés particular (v. g. agresión, cantidad de consumo o preferencia por alguna sustancia, etc.), y que pudieran ser cuantificables dentro de un rango continuo, permitiría llegar a identificar los sitios asociados con los mismos en el genoma (*loci*). Su aplicación, denominada por su siglas en inglés QTL (*quantitative trait loci*), ha dado resultados muy interesantes en el ratón, permitiendo "mapear" loci asociados con su preferencia por el alcohol, por la morfina, por cambios de temperatura registrados en respuesta a las anfetaminas (3), y aun con la "emocionalidad", la cual se sugiere pudiera tener una homología razonable con el rasgo de neuroticismo de la personalidad humana (12).

Es explicable así el notable, y a veces excesivo entusiasmo y las expectativas que crean estos avances de la genética molecular al aplicarlos al área de la psicopatología, por lo que es fundamental que estos se analicen a la luz de sus posibles implicaciones éticas y morales (11, 21). Por otra parte hay que reconocer que la tarea es mucho más compleja de lo que aparenta. Es decir, no sólo bastará con identificar las estructuras de los genes de riesgo o de susceptibilidad; una tarea igual o aun más compleja será, como ya se mencionó, estudiar la funcionalidad de los productos protéicos (campo de la nueva disciplina de la genómica funcional, o proteoma humano). Sólo por medio del conocimiento estricto de estas moléculas en el contexto de su localización celular y su integración en los mecanismos neurales se podrá establecer el papel que realmente desempeñan tanto en la función normal del

sistema nervioso como en los distintos estados patológicos asociados. Quizá, en este sentido, el elemento más difícil de sortear estaría relacionado con uno de los fenómenos fundamentales del tejido nervioso: la plasticidad cerebral. Esta extraordinaria capacidad del sistema nervioso para modificar o ajustar su función, llevaría a compensar, en muchos casos, las alteraciones ocasionadas por los defectos genéticos, como lo demuestran los diferentes estudios en animales transgénicos y *knockouts*. De esta manera, como comentó JT Coyle, "...inferir que hay una estrecha correlación entre un gene mutado o un alelo determinado, con una forma particular de psicopatología, deberá hacerse con extrema precaución" (9). Esto es importante porque la posibilidad de sobreinterpretar o malinterpretar un resultado puede llegar a generar no sólo una impresión falsa y negativa de la sociedad en general acerca de la ciencia (como lo demuestra la experiencia en el caso del "gene del alcoholismo"), sino que puede llegar a crear falsas expectativas para el paciente o para los individuos en riesgo. El peligro de establecer conclusiones banales o de llegar a un reduccionismo irrestricto no es un asunto trivial puesto que de ello depende la verdadera integración del conocimiento molecular al campo de la psiquiatría (17). Un aspecto fundamental en este sentido, que está intrínseco en el mismo proyecto del genoma, pero poco difundido en todos los niveles, será el de proporcionar información certera sobre sus reales implicaciones, y corregir los conceptos erróneos que se tienen sobre algunos temas derivados de los hallazgos genéticos (24).

Por último, es importante subrayar que a pesar de todas estas dificultades para aplicar los conceptos y las técnicas de la genética, sin duda hay razones suficientes para decir que su influencia alcanzará, en mayor o menor medida, al campo de los trastornos psi-

quiátricos. Cuándo, cómo y qué tan pronto ocurrirá esto todavía es difícil de precisar. Por ejemplo, se puede imaginar un escenario en el que se modificarán las categorías diagnósticas de los trastornos psiquiátricos, y en el que en lugar de hablar de una enfermedad determinada, hablaríamos del rasgo X asociado al defecto o a los defectos en el *locus* o en los *loci* Y (Z). Ello a su vez permitiría apreciar en todas sus dimensiones el delicado "juego" entre el medio ambiente y el bagaje genético de cada individuo. Conociendo la patogénesis molecular se podría impulsar el diseño de fármacos más efectivos y menos problemáticos, o reconocer de antemano quién tendrá un mejor desempeño bajo una terapia particular (ya sea de tipo farmacológico o de otra índole). De hecho, algunos autores ya han expresado su preocupación sobre la manera radical en que éste y otros tipos de conocimientos (i. e. derivados de la psicofarmacología, o de neuroimagen funcional) llegarían a afectar al ejercicio clínico (10). Aun más, la trascendencia de estos descubrimientos de la genómica irá más allá de los relacionados con las enfermedades. Es muy probable, y así parece estar ocurriendo, que se empiecen a definir las bases genéticas de los rasgos conductuales, de la personalidad, de las habilidades cognitivas y de la orientación sexual (8, 15), por lo que será muy importante reconsiderar los diferentes efectos que estos hallazgos podrán tener en la práctica psiquiátrica y psicológica.

Por último, citaremos las palabras de Samuel Guze, escritas en 1990 "... la genética es, en cierto sentido, la más biológica de todas las ciencias biológicas debido a que se encuentra íntimamente ligada a la evolución. La psiquiatría, por lo tanto, no debe ignorar las implicaciones de la genética moderna en nuestro esfuerzo por entender su etiología y su patogénesis" (14).

REFERENCIAS

- ANDREANSEN NC: Linking mind and brain in the study of mental illnesses: A project for a scientific psychopathology. *Science*, 275:1586-1593, 1997
- BARON M: Genetic discoveries in human behavior: Small effects genes loom large. *Biol Psychiatry*, 40:313-316, 1996.
- BERRETINI W: Quantitative trait loci mapping: a novel approach to candidate genes for psychiatric diseases. *Psychiatric Genetics*, 3:203-205, 1993
- BLACKER D, TANZI RE: The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol*, 55:294-296, 1998.
- BOTSTEIN DRL, WHITE M, SKOLNICK M, DAVIS RW: Construction of a genetic linkage map in human using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 32:314-331, 1983.
- BURMEISTER: Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry*, 45:522-532, 1999.
- BRZUSTOWICS LM, HODGKINSON KA, CHOW EW, HONER WG, BASSETT AS: Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288:678-682, 2000.
- CLONINGER CR, ADOLFSSON R, SVRAKIC: Mapping genes for human personality. *Nature Genetics*, 12:3-4, 1996
- COYLE JT: Molecules and mind: A new home for molecular research in Psychiatry. *Mol Psychiatry*, 1(1):5-6, 1996.
- EDITORIAL: Molecules and minds. *Lancet*, 343:681-682, 1994.
- FARMER A, OWEN MJ: Genomics: the next psychiatric revolution? *British J Psychiat*, 169:135-138, 1996.
- FLINT J, CORLEY R, DEFRIES JC et al: A simple genetic basis for a complex psychological trait in laboratory mice. *Science*, 269:1432-1435, 1995.
- FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et al: Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:587-592, 1997.
- GUZE S: The scope of biological psychiatry. *Biol Psychiatry*, 28:741-742, 1990.
- HAMER D, COPELAND P: *Living With our Genes*. Random House Inc. Nueva York, 1999.
- MOLDIN S: Report of the NIMH's Genetic Workgroup. *Biol Psychiatry*, 45:559-602, 1999.
- KARLSSON H, KAMPPINEN M: Biological psychiatry and reductionism. *British J Psychiatry*, 167:434-438, 1995.
- LANDER E, KRUGLYAK L: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genet*, 11:241-246, 1995.
- OWEN MJ, MCGUFFIN P: Genetics and psychiatry. *British J Psychiatry*, 17:201-202, 1997
- OWEN MJ, CARDNO AG: Psychiatric genetics: progress, problems, and potential. *Lancet*, 354 (SI):11-14, 1999.
- OWEN MJ, CARDNO AG, O'DONOVAN MC: Psychiatric

- genetics: back to the future. *Mol Psychiatry*, 5(1):22-31, 2000.
22. PARDES H: Psychiatry goes molecular. *Mol Psychiatry*, 1(1):4, 1996.
 23. RISCH N, MERIKANGAS K: Genetic analysis of complex diseases. *Science*, 275:1329-1331, 1997.
 24. RUTTER M, PLOMIN R: Opportunities for psychiatry from genetic findings. *British J Psychiatry*, 17:209-219, 1997.
 25. SMOLLER JW, TSUANG MT: Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry*, 155(9):1152-1162, 1998.
 26. VAN OMMEN GJB, BAKKER E, DEN DUNNEN JT: The human genome project and the future of diagnosis treatment and prevention. *Lancet*, 345(SI):5-10, 1999.
 27. WATSON SJ, AKIL H: Gene chips and arrays revealed: A primer on their power and uses. *Biol Psychiatry*, 45:533-543, 1999.



CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION DIVISION DE ENSEÑANZA

Servicios bibliográficos especializados para los profesionales de la salud mental

El Centro de Información y Documentación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente proporciona los siguientes servicios:

- **Investigaciones bibliográficas** mediante la consulta en línea a los sistemas mundiales de información MEDLARS [Medical Literature Analysis and Retrieval System] y DIALOG [Dialog Information Services, Inc.].
- **Investigaciones bibliográficas** mediante la consulta directa a diferentes bases de datos en CD-ROM's [compact disc-read only memory] y en DISKETTE.
- **Citas bibliográficas** a un autor determinado mediante la consulta en línea al Science Citation Index.
- **Localización y obtención de artículos** de revistas disponibles en otras unidades de información nacionales y del extranjero.
- **Perfiles de actualización mensual** sobre lo último publicado en un tema específico.
- **Biblioteca**, préstamo de libros y obras de consulta para uso en sala de lectura.
- **Hemeroteca**, préstamo de publicaciones periódicas para uso en sala de lectura.
- **Fotocopiado** de documentos prestados por el mismo centro.
- **Préstamo interbibliotecario** mediante el establecimiento de convenios institucionales.
- **Videoteca**, préstamo institucional de material audiovisual.
- **Venta de libros** editados por el Fondo de Cultura Económica con descuento de un 25% sobre el precio de lista.

Horario de servicio: lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs.

Mayor información: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente/Centro de Información y Documentación. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco. Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Tel. 655-28-11/Fax 655-42-92.



CISMAD CENTRO DE INFORMACION EN SALUD MENTAL Y ADICCIONES

EL Centro de Información en Salud Mental y Adicciones, adscrito a la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales del INPRF, pone a disposición de los interesados su acervo bibliográfico integrado por libros, publicaciones periódicas, artículos y datos estadísticos relacionados con la salud mental y el consumo de drogas, alcohol y tabaco en el país. Los usuarios pueden consultar amplia información sobre temas tan diversos como violencia, suicidio, depresión, esquizofrenia, familia, niños de la calle, consumo de drogas, grupos de autoayuda, principales problemas relacionados con las adicciones, medidas preventivas y alternativas de tratamiento.

SERVICIOS DISPONIBLES

- Orientación y asesoría.
- Préstamo interno de materiales para consulta y fotocopiado.
- Consulta a discos compactos.
- Consultas a bases de datos.
- Información sobre instituciones de investigación, centros de atención y expertos e investigadores en cada una de las áreas de especialidad.
- Edición de guías bibliográficas y discos compactos.
- Atención de Solicitudes:
Vía telefónica
Fax
Correo
Correo electrónico

El CISMAD ofrece sus servicios de lunes a viernes de 8:30 a 15:00 hrs., en Calz. México Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, México D.F., C.P. 14370. Tels. 655 28 11 Ext. 157, 160, 196. Fax 513 33 09. email: cisma@imp.edu.mx