

11241

9.0
MK
200201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESTUDIO DE PSICOLOGIA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

TÍTULO:

**ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO DEL GEN 5HTT EN TRASTORNO
OBSESIVO COMPULSIVO**

ALUMNO:

DRA. BEATRIZ OSTRIS CECENA CARDENAS

TUTOR TEÓRICO

DR. HUMBERTO NICOLINI S.

TUTOR METODOLÓGICO

DR. FRANCISCO PAEZ AGRAZ

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE "ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA"



CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
DEPTO. DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL,
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

FEBRERO 2002

SUBDIVISION DE EXPEDIENTES
DIVISION DE EXPEDIENTES
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Vo. Bo.

DR. ALEJANDRO DIAZ MARTINEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. Antecedentes

El Trastorno Obsesivo Compulsivo se caracteriza por ideas, imágenes o impulsos recurrentes, intrusivos, ajenos a la voluntad y/o por conductas repetitivas o actos mentales que las personas identifican como absurdas, excesivas y carentes de lógica y causan malestar en quienes las padece.

El Trastorno Obsesivo Compulsivo es una enfermedad crónica y puede llegar a producir una gran disfunción en la vida del individuo.

Estudios epidemiológicos sugieren que puede afectar a 2-3% de la población, lo cual indica que este trastorno es más común que la esquizofrenia y los ataques de pánico.

El Trastorno Obsesivo Compulsivo aparece en los primeros años de la vida adulta y es raro que inicie después de los 50 años.

Los varones tienen una edad de inicio más temprana del padecimiento. En las mujeres se describe la aparición del padecimiento después del primer embarazo. Tiene un primer pico en la pubertad y otro en los adultos jóvenes. Los límites en el diagnóstico del T.O.C. algunas veces no son fáciles de determinar y algunos individuos pueden cumplir algunos criterios en diferentes tiempos.

Se han visto una serie de síntomas psiquiátricos comórbidos con el TOC. Los principales son depresión (hasta un 80% de los casos), el Síndrome de Tourette, Tics Motores y vocales crónicos, trastornos de ansiedad, anorexia nerviosa (10% de los pacientes con TOC la presentan, personalidad obsesivo compulsiva, trastorno dismórfico corporal, esquizofrenia, hipocondrías, bulimia, juego patológico y epilepsia.

A) ALTERACIONES ANATOMICAS

Algunas lesiones del SNC y enfermedades como la epilepsia encefalitis de Von Economo, Parkinsonismo Postencefalítico, Corea de Sydenham y la enfermedad de Gilles de Tourette que comparten características con el trastorno obsesivo compulsivo, en varias de las cuales participan los ganglios basales.

Otro dato a favor de una localización anatómica de la lesión es la efectividad de la cingulotomía y leucotomía en el alivio de los síntomas en el 30% de pacientes con Trastorno Obsesivo Compulsivo resistente.

A través de la T.A.C se ha detectado disminución en el volumen del núcleo caudado al compararse con controles. Mediante tomografía por emisión de positrones Baxter y cols. encontraron en 14 pacientes con T.O.C. que sus índices metabólicos se encontraban significativamente elevados al compararlos con controles y sujetos con depresión mayor.

Otras estructuras del lóbulo frontal (corteza orbital anterior derecha e izquierda y corteza prefrontal) y de los ganglios basales (caudado y putámen) han sido considerados en otros estudios similares.

B) ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Las bases bioquímicas del Trastorno Obsesivo Compulsivo se formularon a partir de la observación de que clorimipramina un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina reduce los síntomas del TOC, resistiendo a otros antidepresivos que actúan principalmente en otros sistemas de neurotransmisión. El beneficio los ISR superior a otros con menor efecto serotoninérgico es la piedra angular en las alteraciones bioquímicas del Trastorno Obsesivo Compulsivo.

C) ESTUDIOS GENETICOS

Muchos investigadores están de acuerdo en que existe un fuerte componente genético en el desarrollo del Trastorno Obsesivo Compulsivo. Para comprobar la existencia de factores genéticos en cualquier condición médica, generalmente se realiza una gran variedad de metodologías genéticas, entre las que se incluyen estudios de familias, estudios en gemelos, análisis segregacional, enlace génico y estudios de asociación el TOC ha sido sujeto de estudios utilizando cada una de estas metodologías.

Estudios en familias encontraron que se incrementa la frecuencia de TOC, entre familiares de primer grado de probandos comparados con las cifras estimadas para la población general. Otro hallazgo importante indicó la relación etiológica entre TOC, tics motores múltiples y Síndrome de Tourette.

Existen pocos estudios en gemelos con TOC, Rasmussen y Tsuang encontró 65% de gemelos monocigóticos concordantes para TC. También se reportó 80% de concordancia entre 10 pares de gemelos monocigóticos y solo 25% de concordancia en gemelos dicigóticos. Estudios de Transmisión Hereditaria investigan la naturaleza de posibles mecanismos monogenéticos o mendelianos que causan predisposición a la enfermedad, encontraron que tanto el TOC como Gilles de Tourette se transmiten de modo autosómico dominante con penetrancia reducida.

La idea fundamental de los estudios de enlace génico es la de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico. Estos

marcadores consisten en secuencias de ADN de los cuales sabemos su localización en el mapa del genoma que, además, tiene variaciones alélicas, es decir varias presentaciones de la secuencia con una frecuencia conocida de dichas alternativas. La evidencia estadística del enlace génico es el índice Lod.

El primer informe sobre el enlace génico en TOC lo dio Weissbecker en 1989, analizaron a tres generaciones de una misma familia, en la cual varios de sus integrantes padecían TOC o tics. Este estudio encontró un índice Lod de 1.3 en la región 4p 13.

Los estudios de asociación dependen de la hipótesis que dice: un gene confiere mayor riesgo de padecer una patología mental. Esta metodología los alelos en los casos y en los controles y no la segregación de alelos a través de las familias.

La diferencia entre los estudios de enlace génico y los estudios de asociación es que estos últimos nos indican que hay genes que confieren el riesgo de sufrir una patología, pero que no son ni necesarios ni suficientes para que se produzca la enfermedad y los estudios de enlace génico, la localización del gen nos señala al responsable de la etiología de la enfermedad.

El debate principal en los estudios de asociación genética es la forma de seleccionar a la población control; es decir, lo que se hace en estos estudios es comparar las frecuencias de los alelos entre los sujetos enfermos y los sanos, ya que la hipótesis es que los alelos de los sujetos enfermos tienen frecuencias significativamente diferentes de las de los controles. Sin embargo, la detección de las diferencias en las frecuencias alélicas pueden deberse a que las poblaciones de los casos y las de los controles tienen bagajes étnicos diferentes, lo que afecta las cifras, mientras que en realidad, las diferencias son resultado de los sesgos étnicos. Para resolver este problema surgió una metodología llamada "riesgo relativo por haplotipo". Esta estrategia emplea como población control a los padres del probando o caso índice, controlando el factor de la etnicidad.

Con esta metodología se han estudiado algunos genes relacionados con el TOC. Uno ampliamente estudiado es el receptor D2 a dopamina. Por otro lado se han encontrado algunas anormalidades en la neurotransmisión dopaminérgica en diferentes enfermedades psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia, el TDAH, el Síndrome de la Tourette, autismo y la enfermedad de Parkinson. Se ha encontrado mayor frecuencia del alelo A1 en una muestra de varias patologías psiquiátricas, en las que se incluían en alcoholismo, el Síndrome de la Tourette, el autismo y el TDAH. Se propone que en vez de que cada uno de los diferentes genes cause un trastorno psiquiátrico diferente, hay pocos que predisponen a un espectro interrelacionado de diferentes patologías psiquiátricas, que comprendan la impulsividad, adictividad, compulsividad y afectividad.

Se han realizado estudios de asociación entre el genotipo A2A2 del gen receptor D2 a dopamina y el TOC, particularmente en pac. que tienen tics comórbidos.

Otros genes estudiados en el Trastorno Obsesivo Compulsivo han sido el del receptor a dopamina D2, el gene de la enzima catecol-orto-metil-transferasa, y genes del sistema serotoninérgico. Dentro de estos, uno de los mas interesantes ha sido el estudio del gen del transportador a serotonina.

A través de estudios genéticos se sabe que existen dos variantes del gen de la proteína transportadora de serotonina (5HTT), la variante "l" larga y la "S" corta. El alelo "S" reduce la eficiencia transcripcional del gen promotor de HTT, resultando en disminución de la unión de 5HTT y 5HT en los linfoblastos. Se comprobó que los niveles sanguíneos de serotonina asociados a los genotipos l/l y S/l fueron significativamente más altos que los asociados con el genotipo S/S, lo que indica que la variante promotora de HTT tiene un leve pero, significativo efecto sobre el contenido sanguíneo de 5HT.

Otro estudio realizado por Gregory L. Hanna y cols. sugiere que el alelo largo "l" del promotor de la proteína transportadora de serotonina se asoció con niveles de serotonina más altos que los que se encuentran cuando esta presente el alelo corto, en su efecto sobre el contenido de 5HT sanguínea.

El polimorfismo de la región promotora de la proteína transportadora de serotonina. (SLCGA4) es de particular interés ya que el transportador de serotonina juega un papel importante en la regulación del tono serotoninérgico. El alelo "S" tiene 44 pares de bases y es transcrito con menor eficiencia que el alelo "l". El alelo "l" tiene niveles de expresión 3 veces mayores que el alelo "S", esta variación genética podría ser un factor importante en la determinación del riesgo de TOC.

HIPOTESIS

El Trastorno Obsesivo Compulsivo se asocia con una de las variantes moleculares (S ó l) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina.

JUSTIFICACION

La respuesta selectiva del trastorno obsesivo compulsivo a inhibidores del transporte de serotonina ha sugerido que una anomalía serotoninérgica puede estar involucrada con el TOC. La proteína transportadora de serotonina (5HTT) es el blanco de acción de estos fármacos y es crucial en la neurotransmisión serotoninérgica.

Se han realizado estudios de asociación entre el genotipo A2A2 del gen receptor D2 a dopamina y el TOC, particularmente en pac. que tienen tics comórbidos.

Otros genes estudiados en el Trastorno Obsesivo Compulsivo han sido el del receptor a dopamina D2, el gene de la enzima catecol-orto-metil-transferasa, y genes del sistema serotoninérgico. Dentro de estos, uno de los mas interesantes ha sido el estudio del gen del transportador a serotonina.

A través de estudios genéticos se sabe que existen dos variantes del gen de la proteína transportadora de serotonina (5HTT), la variante "l" larga y la "S" corta. El alelo "S" reduce la eficiencia transcripcional del gen promotor de HTT, resultando en disminución de la unión de 5HTT y 5HT en los linfoblastos. Se comprobó que los niveles sanguíneos de serotonina asociados a los genotipos l/l y S/l fueron significativamente más altos que los asociados con el genotipo S/S, lo que indica que la variante promotora de HTT tiene un leve pero, significativo efecto sobre el contenido sanguíneo de 5HT.

Otro estudio realizado por Gregory L. Hanna y cols. sugiere que el alelo largo "l" del promotor de la proteína transportadora de serotonina se asoció con niveles de serotonina más altos que los que se encuentran cuando esta presente el alelo corto, en su efecto sobre el contenido de 5HT sanguínea.

El polimorfismo de la región promotora de la proteína transportadora de serotonina. (SLCGA4) es de particular interés ya que el transportador de serotonina juega un papel importante en la regulación del tono serotoninérgico. El alelo "S" tiene 44 pares de bases y es transcrito con menor eficiencia que el alelo "l". El alelo "l" tiene niveles de expresión 3 veces mayores que el alelo "S", esta variación genética podría ser un factor importante en la determinación del riesgo de TOC.

HIPOTESIS

El Trastorno Obsesivo Compulsivo se asocia con una de las variantes moleculares (S ó l) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina.

JUSTIFICACION

La respuesta selectiva del trastorno obsesivo compulsivo a inhibidores del transporte de serotonina ha sugerido que una anomalía serotoninérgica puede estar involucrada con el TOC. La proteína transportadora de serotonina (5HTT) es el blanco de acción de estos fármacos y es crucial en la neurotransmisión serotoninérgica.

Se han realizado estudios de asociación entre el genotipo A2A2 del gen receptor D2 a dopamina y el TOC, particularmente en pac. que tienen tics comórbidos.

Otros genes estudiados en el Trastorno Obsesivo Compulsivo han sido el del receptor a dopamina D2, el gene de la enzima catecol-orto-metil-transferasa, y genes del sistema serotoninérgico. Dentro de estos, uno de los mas interesantes ha sido el estudio del gen del transportador a serotonina.

A través de estudios genéticos se sabe que existen dos variantes del gen de la proteína transportadora de serotonina (5HTT), la variante "l" larga y la "S" corta. El alelo "S" reduce la eficiencia transcripcional del gen promotor de HTT, resultando en disminución de la unión de 5HTT y 5HT en los linfoblastos. Se comprobó que los niveles sanguíneos de serotonina asociados a los genotipos l/l y S/l fueron significativamente más altos que los asociados con el genotipo S/S, lo que indica que la variante promotora de HTT tiene un leve pero, significativo efecto sobre el contenido sanguíneo de 5HT.

Otro estudio realizado por Gregory L. Hanna y cols. sugiere que el alelo largo "l" del promotor de la proteína transportadora de serotonina se asoció con niveles de serotonina más altos que los que se encuentran cuando esta presente el alelo corto, en su efecto sobre el contenido de 5HT sanguínea.

El polimorfismo de la región promotora de la proteína transportadora de serotonina. (SLCGA4) es de particular interés ya que el transportador de serotonina juega un papel importante en la regulación del tono serotoninérgico. El alelo "S" tiene 44 pares de bases y es transcrito con menor eficiencia que el alelo "l". El alelo "l" tiene niveles de expresión 3 veces mayores que el alelo "S", esta variación genética podría ser un factor importante en la determinación del riesgo de TOC.

HIPOTESIS

El Trastorno Obsesivo Compulsivo se asocia con una de las variantes moleculares (S ó l) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina.

JUSTIFICACION

La respuesta selectiva del trastorno obsesivo compulsivo a inhibidores del transporte de serotonina ha sugerido que una anomalía serotoninérgica puede estar involucrada con el TOC. La proteína transportadora de serotonina (5HTT) es el blanco de acción de estos fármacos y es crucial en la neurotransmisión serotoninérgica.

Se ha demostrado que el tratamiento crónico con ISRS causa cambios en la expresión del gen 5HTT. Existen además diversos estudios en genética molecular que sustentan la contribución de factores genéticos en el TOC. Nuestro estudio se lleva a cabo con el fin de conocer si una variante genética (SS, II ó SI) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina se relaciona con el TOC.

OBJETIVOS

- 1.- Estudiar por el método de asociación genética si existe asociación entre el TOC y 5HTT.
- 2.- Conocer cual de los dos alelos (S ó I) que codifican para la proteína transportadora de serotonina se expresan con mayor frecuencia en los pacientes TOC.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se incluirán pacientes que acudan a Consulta del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez (México, D.F, que tengan diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo y se compararán con un grupo control, el cual se extraerá de la población general; se seleccionarán sujetos mayores de 18 años, quienes después de una valoración clínica sean diagnosticados psiquiátricamente sanos.

Para participar en este protocolo, tanto los probandos como la población control deberán dar su consentimiento por escrito.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- 1) Que cumplan los criterios diagnósticos de TOC mediante la evaluación de la entrevista Clínica Estructurada (DIS) Diagnostic Interview Schedule, versión en español.
- 2) Que tengan una puntuación de 16 o más puntos en la escala de Yale Brown para el TOC, versión en español (Nicolini, 1990)
- 3) Que tengan una puntuación de 7 o más en la escala de evaluación global del TOC del Instituto Nacional de Salud Mental (Tec et al 1985).
- 4) Que el TOC tenga por lo menos 6 meses de evolución.
- 5) Que presenten antecedentes del padecimiento de al menos 6 meses de duración.

Se ha demostrado que el tratamiento crónico con ISRS causa cambios en la expresión del gen 5HTT. Existen además diversos estudios en genética molecular que sustentan la contribución de factores genéticos en el TOC. Nuestro estudio se lleva a cabo con el fin de conocer si una variante genética (SS, II ó SI) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina se relaciona con el TOC.

OBJETIVOS

- 1.- Estudiar por el método de asociación genética si existe asociación entre el TOC y 5HTT.
- 2.- Conocer cual de los dos alelos (S ó I) que codifican para la proteína transportadora de serotonina se expresan con mayor frecuencia en los pacientes TOC.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se incluirán pacientes que acudan a Consulta del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez (México, D.F, que tengan diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo y se compararán con un grupo control, el cual se extraerá de la población general; se seleccionarán sujetos mayores de 18 años, quienes después de una valoración clínica sean diagnosticados psiquiátricamente sanos.

Para participar en este protocolo, tanto los probandos como la población control deberán dar su consentimiento por escrito.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- 1) Que cumplan los criterios diagnósticos de TOC mediante la evaluación de la entrevista Clínica Estructurada (DIS) Diagnostic Interview Schedule, versión en español.
- 2) Que tengan una puntuación de 16 o más puntos en la escala de Yale Brown para el TOC, versión en español (Nicolini, 1990)
- 3) Que tengan una puntuación de 7 o más en la escala de evaluación global del TOC del Instituto Nacional de Salud Mental (Tec et al 1985).
- 4) Que el TOC tenga por lo menos 6 meses de evolución.
- 5) Que presenten antecedentes del padecimiento de al menos 6 meses de duración.

Se ha demostrado que el tratamiento crónico con ISRS causa cambios en la expresión del gen 5HTT. Existen además diversos estudios en genética molecular que sustentan la contribución de factores genéticos en el TOC. Nuestro estudio se lleva a cabo con el fin de conocer si una variante genética (SS, II ó SI) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina se relaciona con el TOC.

OBJETIVOS

- 1.- Estudiar por el método de asociación genética si existe asociación entre el TOC y 5HTT.
- 2.- Conocer cual de los dos alelos (S ó I) que codifican para la proteína transportadora de serotonina se expresan con mayor frecuencia en los pacientes TOC.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se incluirán pacientes que acudan a Consulta del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez (México, D.F, que tengan diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo y se compararán con un grupo control, el cual se extraerá de la población general; se seleccionarán sujetos mayores de 18 años, quienes después de una valoración clínica sean diagnosticados psiquiátricamente sanos.

Para participar en este protocolo, tanto los probandos como la población control deberán dar su consentimiento por escrito.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- 1) Que cumplan los criterios diagnósticos de TOC mediante la evaluación de la entrevista Clínica Estructurada (DIS) Diagnostic Interview Schedule, versión en español.
- 2) Que tengan una puntuación de 16 o más puntos en la escala de Yale Brown para el TOC, versión en español (Nicolini, 1990)
- 3) Que tengan una puntuación de 7 o más en la escala de evaluación global del TOC del Instituto Nacional de Salud Mental (Tec et al 1985).
- 4) Que el TOC tenga por lo menos 6 meses de evolución.
- 5) Que presenten antecedentes del padecimiento de al menos 6 meses de duración.

Se ha demostrado que el tratamiento crónico con ISRS causa cambios en la expresión del gen 5HTT. Existen además diversos estudios en genética molecular que sustentan la contribución de factores genéticos en el TOC. Nuestro estudio se lleva a cabo con el fin de conocer si una variante genética (SS, II ó SI) del gen que codifica para la proteína transportadora de serotonina se relaciona con el TOC.

OBJETIVOS

- 1.- Estudiar por el método de asociación genética si existe asociación entre el TOC y 5HTT.
- 2.- Conocer cual de los dos alelos (S ó I) que codifican para la proteína transportadora de serotonina se expresan con mayor frecuencia en los pacientes TOC.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se incluirán pacientes que acudan a Consulta del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez (México, D.F, que tengan diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo y se compararán con un grupo control, el cual se extraerá de la población general; se seleccionarán sujetos mayores de 18 años, quienes después de una valoración clínica sean diagnosticados psiquiátricamente sanos.

Para participar en este protocolo, tanto los probandos como la población control deberán dar su consentimiento por escrito.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- 1) Que cumplan los criterios diagnósticos de TOC mediante la evaluación de la entrevista Clínica Estructurada (DIS) Diagnostic Interview Schedule, versión en español.
- 2) Que tengan una puntuación de 16 o más puntos en la escala de Yale Brown para el TOC, versión en español (Nicolini, 1990)
- 3) Que tengan una puntuación de 7 o más en la escala de evaluación global del TOC del Instituto Nacional de Salud Mental (Tec et al 1985).
- 4) Que el TOC tenga por lo menos 6 meses de evolución.
- 5) Que presenten antecedentes del padecimiento de al menos 6 meses de duración.

Criterios de Exclusión

- 1) Que el paciente no de su consentimiento para participar en el estudio.
- 2) Que el paciente padezca una condición médica o psiquiátrica que impida su evaluación.

EVALUACIÓN

La valoración clínica se realizará en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez y el procesamiento de las muestras para determinación del genotipo de 5HTT se realizará en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón De la Fuente".

La batería de pruebas que a continuación se detallará se aplicarán por un médico residente de psiquiatría.

- 1) Hoja de Diagnostico: especificando la afección en el eje I.
- 2) DIS Diagnostic Interview Schedule: aplicada por el médico psiquiatra, se evalúa si se cumplen los criterios diagnósticos del DSMIV para el TOC versión e español.
- 3) Hoja de consentimiento: firmado por el paciente.
- 4) Formato de datos clínico-demográficos: incluye los datos generales de los pacientes TOC, la edad de inicio del padecimiento, así como del familiar.
- 5) Historia clínica Médica: evalúa otras patologías médicas preexistentes o anteriores.
- 6) Historia Psiquiátrica: evaluación de la comorbilidad
- 7) Examen Físico: complemento de la Historia Clínica.
- 8) Historia Familiar y Social: evalúa el grado de estudios, ocupación, edo. Civil, abuso de sustancias.
- 9) Etnicidad: permitirá seleccionar a pacientes y controles. Esto evitará errores debido a la heterogenicidad étnica.
- 10) Escala de Yale Brown: Aplicada por el médico la escala se basa en tres secciones. 1) Se colocan los síntomas que padece el paciente en una lista sin que esta se describa 2) La lista de verificación de síntomas se mencionan al paciente todos los posibles síntomas que podría tener, este deberá rectificar con los síntomas principales que padece. En esta sección

Criterios de Exclusión

- 1) Que el paciente no de su consentimiento para participar en el estudio.
- 2) Que el paciente padezca una condición médica o psiquiátrica que impida su evaluación.

EVALUACIÓN

La valoración clínica se realizará en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez y el procesamiento de las muestras para determinación del genotipo de 5HTT se realizará en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón De la Fuente".

La batería de pruebas que a continuación se detallará se aplicarán por un médico residente de psiquiatría.

- 1) Hoja de Diagnostico: especificando la afección en el eje I.
- 2) DIS Diagnostic Interview Schedule: aplicada por el médico psiquiatra, se evalúa si se cumplen los criterios diagnósticos del DSMIV para el TOC versión e español.
- 3) Hoja de consentimiento: firmado por el paciente.
- 4) Formato de datos clínico-demográficos: incluye los datos generales de los pacientes TOC, la edad de inicio del padecimiento, así como del familiar.
- 5) Historia clínica Médica: evalúa otras patologías médicas preexistentes o anteriores.
- 6) Historia Psiquiátrica: evaluación de la comorbilidad
- 7) Examen Físico: complemento de la Historia Clínica.
- 8) Historia Familiar y Social: evalúa el grado de estudios, ocupación, edo. Civil, abuso de sustancias.
- 9) Etnicidad: permitirá seleccionar a pacientes y controles. Esto evitará errores debido a la heterogenicidad étnica.
- 10) Escala de Yale Brown: Aplicada por el médico la escala se basa en tres secciones. 1) Se colocan los síntomas que padece el paciente en una lista sin que esta se describa 2) La lista de verificación de síntomas se mencionan al paciente todos los posibles síntomas que podría tener, este deberá rectificar con los síntomas principales que padece. En esta sección

es importante verificar que la sintomatología corresponda al TOC y no a otros trastornos como la fobia simple y la hipocondriasis. 3) Versión extensa son 19 apartados donde el paciente tiende a calificar el grado de severidad que se presenta o no cada obsesión o compulsión, valorándolo de 0 (ninguna) al 4 (extremo). (Nicolini, 1996).

- 11) Escala de severidad de tics de Yale: Aplicada por el médico se divide en tres apartados: 1) Lista de tics motores complejos (lentos "con propósito") 2) Lista de tics motores 3) Lista de tics motores fónicos, la cual se divide en dos tipos 3.1) Síntomas fónicos simples (rápidos sonidos sin significado) y 3.2) Síntomas fónicos complejos (lenguaje, palabras, frases o declaraciones). Por otra parte con una escala del 0 al 5 se miden las siguientes características de los tics: la cantidad, la frecuencia, la intensidad y complejidad, la interferencia con el discurso, así como el deterioro en las áreas de la vida personal.
- 12) Escala de evaluación global del TOC del Instituto de enfermedades mentales: Aplicada por el médico, valora el estado clínico del paciente calificando del 1 al 15, según la intensidad se basa en tics características específicas: 1) La sintomatología, 2) La pérdida de tiempo por las obsesiones y compulsiones y 3) La ayuda necesaria de terceros para funcionar en actividades diarias (Tec et al 1995).
- 13) La escala global del síndrome de Tourette: Es aplicada por el médico, valora los tipos de tics a partir de dos escalas básicas, las cuales al final se suman y se da una puntuación global. La primera escala califica del 0 al 5 a los tics motores simples, motores complejos, fónicos o vocales simples y complejos. La segunda escala califica del 0 al 25 las áreas de la vida afectadas por la conducta del paciente, cuando hay agitación motora, cuando hay problemas en la escuela o aprendizaje.
- 14) Escala de depresión de Hamilton: La aplica el médico valora los síntomas: 1) Animo deprimido, 2) sentimientos de culpa, 3) suicidio, 4) insomnio inicial, intermedio o terminal 5) trabajo y actividades, 6) retardo, 7) agitación, 8) ansiedad, 9) ansiedad somática, 10) síntomas somáticos



ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

gastrointestinales, 11) síntomas somáticos en general, 12) síntomas genitales, 13) hipocondriasis, 14) pérdida de peso, 15) introspección, 16) variaciones diurnas, 17) despersonalización o desrealización, 18) síntomas paranoides, 19) síntomas obsesivos compulsivos. (Koeter et al, 1992).
Versión en Español (Berlanga y Coils.)

- 15) Escala de evaluación de Montgomery y Asberg: La aplica el médico con una escala del 0 al 6, valora los siguientes síntomas: tristeza aparente, tristeza reportada, tristeza interior, sueño reducido, apetito reducido, incapacidad para sentir, dificultad en la concentración, lasitud, ideas pesimistas o suicidas. (Lang et al, 1991)
- 16) Escala de ansiedad de Hamilton: Aplicada por el médico, valora del 0 al 4, los siguientes síntomas: estado ansioso, tensión, temores, insomnio, compresión intelectual, estado depresivo, estado somático muscular, sistema cardiovascular, síntomas gastrointestinales, genitourinarios, del sistema vegetativo, así como comportamiento durante la entrevista.
- 17) Escala de síntomas negativos y positivos para la esquizofrenia: Aplicada por el médico con valores del 1 al 7, se divide a su vez en tres subescalas: 1) subescala positiva que como su nombre lo dice valora síntomas positivos de la esquizofrenia, 2) subescala negativa, valora síntomas negativos de la esquizofrenia, 3) Subescala de psicopatología general valora depresión, tensión, preocupación somática y trastorno motor. (Guelfi, 1997, Kay SR, 1990)
- 18) Escala de impresión clínica global: Evalúa la severidad de la enfermedad y la mejoría global del paciente. (Chinchilla et al, 1995)
- 19) Lista de síntomas limitados: (SLC-90) El paciente tiene que decidir calificando cualitativamente (ninguno, bajo, medio, alto) sus síntomas desde la última visita al médico psiquiatra. (Kim et al, 1992)
- 20) Inventario de temperamento y carácter: (ITC) Califica como falso y verdadero las 240 preguntas auto-aplicables. Solo define el perfil de personalidad del paciente sin dar diagnóstico patológico, por lo tanto hay respuestas acertadas o erróneas. (Sánchez de Carmona, 1996).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 21) **Audit.:** En 10 preguntas y con una escala del 0 al 4, valora el hábito de consumo alcohólico.
- 22) **Cuestionario de trastornos de la personalidad: (PDQ)** Son 152 preguntas auto aplicables mismas que se responden como falso o verdadero y que tienen como objetivo determinar uno o varios trastornos psicopatológicos. (López, 1996).
- 23) **Registro de medicamentos:** El paciente debe mencionar todos los medicamentos con los que se encuentra.
- 24) **Arbol Genealógico:** De la familia de cada paciente de TOC. Basado en 33 padecimientos psiquiátricos. Evalúa en lo posible las tres generaciones más próximas al paciente tanto en ascendencia como en descendencia.

METODOLOGÍA DE LABORATORIO PARA DETERMINAR EL GENOTIPO DE 5HTT.

Se extrajeron 20cc de sangre periférica y se recolectó en vacutainer, los cuales contienen EDTA como anticoagulante, mezclándose suavemente por inversión. Se almacenaron las muestras a -70°C hasta su procesamiento.

La extracción del DNA genómico se realizó por un procedimiento estándar.

Se determinó el genotipo de 5-HTTLPR de todos los sujetos, utilizando PCR (Polymerase Chain reaction) para la amplificación, condiciones previamente descritas (10) con menores modificaciones.

Los oligonucleótidos utilizados para la reacción en cadena de polimerasa fueron (PCR): 5'TGA ATG CCA GCA CCT AAC CC y 5'TTC TGG TGC CAC CTA GAC GC.

Fue hecha la reamplificación del genotipo, la cual falló con la primera serie de bases (Nueva secuencia de bases 5'GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron por chi cuadrada el genotipo y la frecuencia de alelos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 21) **Audit.:** En 10 preguntas y con una escala del 0 al 4, valora el hábito de consumo alcohólico.
- 22) **Cuestionario de trastornos de la personalidad: (PDQ)** Son 152 preguntas auto aplicables mismas que se responden como falso o verdadero y que tienen como objetivo determinar uno o varios trastornos psicopatológicos. (López, 1996).
- 23) **Registro de medicamentos:** El paciente debe mencionar todos los medicamentos con los que se encuentra.
- 24) **Arbol Genealógico:** De la familia de cada paciente de TOC. Basado en 33 padecimientos psiquiátricos. Evalúa en lo posible las tres generaciones más próximas al paciente tanto en ascendencia como en descendencia.

METODOLOGÍA DE LABORATORIO PARA DETERMINAR EL GENOTIPO DE 5HTT.

Se extrajeron 20cc de sangre periférica y se recolectó en vacutainer, los cuales contienen EDTA como anticoagulante, mezclándose suavemente por inversión. Se almacenaron las muestras a -70°C hasta su procesamiento.

La extracción del DNA genómico se realizó por un procedimiento estándar.

Se determinó el genotipo de 5-HTTLPR de todos los sujetos, utilizando PCR (Polymerase Chain reaction) para la amplificación, condiciones previamente descritas (10) con menores modificaciones.

Los oligonucleótidos utilizados para la reacción en cadena de polimerasa fueron (PCR): 5'TGA ATG CCA GCA CCT AAC CC y 5'TTC TGG TGC CAC CTA GAC GC.

Fue hecha la reamplificación del genotipo, la cual falló con la primera serie de bases (Nueva secuencia de bases 5'GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron por chi cuadrada el genotipo y la frecuencia de alelos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las frecuencias del genotipo de 5HTTLPR de 83 pacientes TOC (43 mujeres y 40 hombres) y 69 controles (32 mujeres y 37 hombres) aquí estudiados, fueron distribuidos de acuerdo al equilibrio de Hardy-Weinberg. Se compararon los genotipos y la frecuencia de alelos de pacientes TOC contra una población control. Se observó una diferencia significativa (genotipo $\chi^2=7.17$, d.f.=2 $p=0.027$; alelo $\chi^2=7.07$, d.f.=1, $p=0.0079$). Esta diferencia resultó de un incremento del alelo "S" en el grupo TOC. Adicionalmente, 69 controles fueron agrupados según sexo y edad con 69 pacientes TOC. De nuevo se observó la misma diferencia significativa (genotipo $\chi^2=7.26$, d.f.=2, $p=0.026$; alelo $\chi^2=7.01$, d.f.=1, $p=0.0081$).

DISCUSIÓN

Existe acuerdo en que el componente genético está involucrado en la etiopatogenia del TOC. La respuesta farmacológica de pacientes TOC ha sido sustancialmente mejor desde la introducción de los ISRS. Esta respuesta farmacológica ha hecho que se genere la hipótesis que el TOC puede estar asociado con una disregulación del sistema de neurotransmisión serotoninérgica. Debido a que los ISRS actúan sobre el Transportador de Serotonina (5HTT), se ha sugerido que el gen 5HTT (SCL6A4) podría ser un candidato para el TOC. La proteína transportadora de serotonina humana es codificada por el gen SCL6A4, localizado en el cromosoma 17q12. La secuenciación de 5HTT no revela importantes diferencias en la estructura primaria de la región del gen SCL6A4 en la patogénesis del TOC. Sin embargo se ha descrito un polimorfismo funcional en la región promotora; esta región polimorfa ligada a 5HTT está situada en una región rica en GC compuesta de 20-23 pares de bases. El gen bialélico consiste en una inserción (alelo largo "I") o una delección (alelo corto "S") de 44 pares de bases. Se ha encontrado un RNAm diferente, así como diferencias en la expresión proteica, entre ambos alelos. Se ha estudiado la posible asociación entre el polimorfismo de 5HTTLPR y diferentes trastornos psiquiátricos. Se ha reportado una relación consistente con el alelo "S" y la neurosis, depresión mayor con melancolía y trastorno afectivo estacional.

Tres estudios han analizado la posible asociación entre el TOC y 5HTTLPR. Billet y Cols en 1997 no encontraron asociación entre 72 pacientes TOC y 72 controles.

McDougle y Cols (1998) estudiaron el 5HTTLPR en 35 tríos TOC con la prueba TDT y encontraron una transmisión predominante del alelo "I". El tercer estudio a considerar es el realizado por Bengel y Cols (1999) quien reporta que los pacientes TOC con mayor frecuencia tenía dos copias del alelo largo ("I"), comparado con los controles. De acuerdo con los documentos citados anteriormente, hay una tendencia para la presencia del alelo "I" en la población TOC.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las frecuencias del genotipo de 5HTTLPR de 83 pacientes TOC (43 mujeres y 40 hombres) y 69 controles (32 mujeres y 37 hombres) aquí estudiados, fueron distribuidos de acuerdo al equilibrio de Hardy-Weinberg. Se compararon los genotipos y la frecuencia de alelos de pacientes TOC contra una población control. Se observó una diferencia significativa (genotipo $\chi^2=7.17$, d.f.=2 $p=0.027$; alelo $\chi^2=7.07$, d.f.=1, $p=0.0079$). Esta diferencia resultó de un incremento del alelo "S" en el grupo TOC. Adicionalmente, 69 controles fueron agrupados según sexo y edad con 69 pacientes TOC. De nuevo se observó la misma diferencia significativa (genotipo $\chi^2=7.26$, d.f.=2, $p=0.026$; alelo $\chi^2=7.01$, d.f.=1, $p=0.0081$).

DISCUSIÓN

Existe acuerdo en que el componente genético está involucrado en la etiopatogenia del TOC. La respuesta farmacológica de pacientes TOC ha sido sustancialmente mejor desde la introducción de los ISRS. Esta respuesta farmacológica ha hecho que se genere la hipótesis que el TOC puede estar asociado con una disregulación del sistema de neurotransmisión serotoninérgica. Debido a que los ISRS actúan sobre el Transportador de Serotonina (5HTT), se ha sugerido que el gen 5HTT (SCL6A4) podría ser un candidato para el TOC. La proteína transportadora de serotonina humana es codificada por el gen SCL6A4, localizado en el cromosoma 17q12. La secuenciación de 5HTT no revela importantes diferencias en la estructura primaria de la región del gen SCL6A4 en la patogénesis del TOC. Sin embargo se ha descrito un polimorfismo funcional en la región promotora; esta región polimorfa ligada a 5HTT está situada en una región rica en GC compuesta de 20-23 pares de bases. El gen bialélico consiste en una inserción (alelo largo "L") o una delección (alelo corto "S") de 44 pares de bases. Se ha encontrado un RNAm diferente, así como diferencias en la expresión proteica, entre ambos alelos. Se ha estudiado la posible asociación entre el polimorfismo de 5HTTLPR y diferentes trastornos psiquiátricos. Se ha reportado una relación consistente con el alelo "S" y la neurosis, depresión mayor con melancolía y trastorno afectivo estacional.

Tres estudios han analizado la posible asociación entre el TOC y 5HTTLPR. Billet y Cols en 1997 no encontraron asociación entre 72 pacientes TOC y 72 controles.

McDougle y Cols (1998) estudiaron el 5HTTLPR en 35 tríos TOC con la prueba TDT y encontraron una transmisión predominante del alelo "L". El tercer estudio a considerar es el realizado por Bengel y Cols (1999) quien reporta que los pacientes TOC con mayor frecuencia tenía dos copias del alelo largo ("L"), comparado con los controles. De acuerdo con los documentos citados anteriormente, hay una tendencia para la presencia del alelo "L" en la población TOC.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los resultados de nuestro estudio han mostrado asociación entre los alelos de 5HTTLPR y los pacientes TOC. Específicamente, la asociación esta dada por un incremento en la frecuencia del alelo "S". Nuestros 69 controles expresan frecuencias de alelos similares a poblaciones caucásicas y Euro-americanas previamente reportadas. Estas frecuencias difieren de las reportadas en sujetos Japoneses y Afro-americanos.

La frecuencia de alelos 5HTTLPR reportada en este estudio; representa el primer reporte de un estudio de asociación, que encuentra un incremento en la distribución del alelo "S" en pacientes TOC. Como se menciona anteriormente, dos grupos independientes encontraron un numero alto de portadores de "l" entre pacientes TOC. Adicionalmente, un estudio fracasó en encontrar una asociación estadísticamente significativa, sin embargo, persistió la misma tendencia.

En nuestra muestra esta asociación es inversa, como McDougale y Cols (1998) en su hipótesis basada en familias. La base teórica para la participación del alelo "S" en la fisiopatología del TOC, aún no se encuentra.

Han sido reportados datos adicionales considerando una asociación entre 5HTTLPR y rasgos de personalidad ansiosa. También se ha observado asociación entre 5HTTLPR y algunos trastornos como depresión y trastorno afectivo estacional.

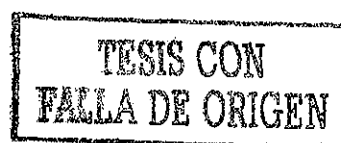
Todos los hallazgos que antes se citaron, relacionando el alelo "S" con algunas enfermedades psiquiátricas, coinciden con la teoría serotonina-ansiógena y finalmente con el mecanismo de acción de los ISRS expuesto por Lesch y Cols (1996).

Una de las limitaciones de este estudio es una posible estratificación de la población y por lo tanto una asociación al azar. Nuestros resultados justifican el análisis de muestras mas grandes usando varios fenotipos como comorbilidad, edad de inicio, tipo de obsesiones y compulsiones, entre otros. Necesitamos además realizar mas estrategias genéticas rigurosas, como HRR y TDT, antes de llegar a una conclusión definitiva.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Karmo M, Golding JM, Sorenson SB, Burmam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five U.S. communities. Arch Gen Psychiatry, 1988;45:1804-1099.
- 2.- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. the cross national epidemiology of obsessive-compulsive disorder.
- 3.- Nelson E, Rice J. Stability of diagnosis of obsessive compulsive disorder in the epidemiologic catchment area study. Am J. psychiatry. 1997;154:826-831.
- 4.- Rapoport JL the boy Who Couldn't Stop Washing: The Experience and Treatment of Obsessive-compulsive Disorder New York, NY: EP Dutton; 1989.
- 5.- Andreasen NC, Endicoth J, Spitzer RL, Winokur G. the family history method using diagnostic criteria: reliability and validity. Arch Gen Psychiatry 1977;34:1229-1235.
- 6.- Lewis AJ. Problems of obsessional illness. Proc R Soc Med 1936;29:325-336.
- 7.- Brow FW. Heredity in the psychoneuroses. Proc R Soc Med 1942; 35: 785-790.
- 8.- Kringlen E. obsession neurotics: a long-term follow-up Br J Psychiatry 1965;111:709-722.
- 9.- Lo WH. A follow-up study of obsessional neurotics in Hong Kong Chinese. Br J Psichiary 1967;113:823-832.
- 10.- Rosenberg CM. Familial aspects of obsessional neurosis. Br J Psichiary 1967;113:405-413.
- 11.- Rasmussen SA, Tsuang MT. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 1986;143:317-322.
- 12.- Pitman RK, Green RC, Jenike MA, Mesulam MM. Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive compulsive disorder Am J Psichiary 1987; 144:116-1171.
- 13.- McKeon P, Murray R. familial aspects of obsessive-compulsive neurosis Br J Psychiatry 1987;151:528-534.
- 14.- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard II, Lenane M, Cheslow D. obsessive-compulsive disorder in children: clinical phenomenology of 70 consecutive cases. Arch Gen Psychiatry 1989;46:335-341.



- 15.- Riddle MA, Scahill L, King R, et al. obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: phenomenology and family history. *J. Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:766-772.
- 16.- Leane MC, Swedo SE, Leonard H, Pauls DL, Sceery W, Rapoport JL. Psychiatry disorders in first-degree relatives of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;3:407-412.
- 17.- Black DW, Noyes R, Golstein R, Blum N. family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:362-368.
- 18.- Bellodi L, Seiuto G, Diaferia G, Ronchi P, Smeraldi E. psychiatry disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1992;42:111-120.
- 19.- Nicolini H, weissbecker K, Mejía JM, Sánchez M. family of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch Med Res.* 1993;24(2):193-198.
- 20.- Black DW, Goldstein RB, Noyes R, Blum N. psychiatry disorders in the relatives of probands with obsessive-compulsive disorder and co-morbid major depression or generalized anxiety. *Psychiatr Gen* 1995;5:37-41.
- 21.- Pauls DL, Alsobrook JP, Phil M, Goodman W, Rasmusen S, Leckman JF, A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:76-84.
- 22.- Nicolini H, Orozco B, Micckalonis L, et al. etude Phenomenologique familiale du trouble obsessionnel compulsif. *Neuropsychiatry Enface Adolesc.* 1988;46:164-172.
- 23.- Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GEP, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1180-1182.
- 24.- Inouye E. similar and dissimilar manifestations of obsessive-compulsive neurosis in monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1965;121:1171-1175.
- 25.- Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic, and obsessive disorders. In: Klein -DF, Rabkin JG, eds *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. New York, NY: Raven Press; 1981;117-136.
- 26.- Torgersen S. genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1085-1089.
- 27.- Cryan EM, Butcher G, Webb M. obsessive-compulsive disorder and paraphilia in a monozygotic twin pair. *Br J Psychiatry* 1992;161:694-698.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

28.- Clifford CA, Murray RM, Fulker DW. Genetic and environmental influences on obsessional traits and symptoms. *Psychol Med* 1984;14:791-800.

29.- Nicolini H, Hanna G, Baxter L, Schwartz J, Weisbecker k, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders: preliminary results. *Ursus Medicus Journal* 1991;1:25-28.

30.- Cavallini MC, Macciardi F, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. complex segregation analysis of obsessive-compulsive and spectrum-related disorders. *Psychiatr Genet.* 1995;5:S31.

31.- Alsobrook JP II, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. A Mendelian form of obsessive-compulsive disorder derived from symptom-based factors *Am J Med Genet.* In press.

32.- Pauls DL, Leckman JF. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence from an autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986;315:993-997.

33.- Weissbecker KA, Baxter L, Schwartz J, Sparkes RS, Spence MA. Linkage analysis of obsessive-compulsive disorder. *Cytogenet Cell Genet.* 1989;51:1105.

34.- Donnai D. gene location in Tourette syndrome. *Lancet.* 1987;14:627.

35.- Pakstis AJ, Heutnik P, Pauls DL, et al. progress in the search for genetic linkage with Tourette's syndrome: an exclusion map converging more than 50% of the autosomal genome. *Am J Hum genet.* 1991;48:281-294.

36.- Brett PM, Curtis D, Robertson MM, Curling H. exclusion of the 5-HT IA serotonin neuroreceptor and tryptophan oxygenase genes in a large british kindred multiply affected with Tourette's syndrome, chronic motor tics, and obsessive-compulsive behavior. *Am J Psychiatry* 1995; 152:437-440.

37.- Pato CN, Macciardi F, Pato MT, verga M, Kennedy JL, Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: a meta-analysis. *Am J Med Genet.* 1993;48:78-82.

38.- Comings DE, Chiu WC, Ring RH, et al. polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of three dopaminergic genes – DRD2, DbetaH and DAT1. *Am J Med Genet.* 1996;67:264-268.

39.-Nö then MM, Hebebrand J, Knapp M, et al. association analysis of the dopamine D2 receptor in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet* 1994;54:249-252.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 40.- Nicolini H, Cruz C, Camarena B, et al DRD2, DRD3, and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder Mol Psychiatry 1996;1:461-465.
- 41.- Billet EA, Richter MA, Swinson RP, et al. investigatin of dopamine system genes in obsessive-compulsive disorder Mol Psychiatry 1997;2(5):403-406.
- 42.- Novelli E, Nobile M, Diaferia G, Sciuto G, Catalano M.A. molecular investigation suggests no relationship between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D2 receptor. Neuropsychobiology 1994;29:61-63.
- 43.- Catalano M, Sciuto G, DiBella D, Novelli D, Nobile M, Bellodi L, Lack of Asosiation between obsessive-compulsive disorder and the dopamine D3 receptor gene: some preliminary considerations. Am J Med Genet. 1994;54:253-255.
- 44.-Ebstein R, Novickb O, Umansky R, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait novelty seeking. Nat Genet 1996;12:78:80.
- 45.- DiBella D, Catalano M, Cichin S, Noten MM, Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder and schizophrenia. Psychiatr Genet. 1996;119-121.
- 46.- Cruz C, Camarena B, King N, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. Neurostic Lett 1997;231:1-4.
- 47.- Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, et al Genotype determining low catechool_O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(9):4572-4575.
- 48.- Camarena B, Cruz C, De la Fuente JR, Nicolini H.A higher frecuency of a low activity-related allele of the MAO-A gene in females with obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Genet. 1998;8(4):225-227.
- 49.- Ohara K, Nagai M, Suzuki, Y, Ochiai M, Ohara K, no association between anxiety disorders and catechool-O-methyltransferase polymorphism. Psychiatry Res. 1998;80:145-148.
- 50.-McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive-compulsive disorder. Mol Psychiatry 1998;3:270-273

