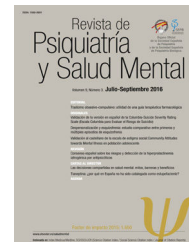




# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



ORIGINAL

## El estudio *Andalusian Bipolar Family* (ABiF): protocolo y descripción de la muestra



Jose Guzman-Parra<sup>a,\*</sup>, Fabio Rivas<sup>a,1</sup>, Jana Strohmaier<sup>b,1</sup>, Andreas Forstner<sup>c,d</sup>, Fabian Streit<sup>b</sup>, Georg Auburger<sup>e</sup>, Peter Propping<sup>c,d</sup>, Guillermo Orozco-Diaz<sup>f</sup>, Maria José González<sup>a</sup>, Susana Gil-Flores<sup>g</sup>, Francisco Javier Cabaleiro-Fabeiro<sup>h</sup>, Francisco del Río-Noriega<sup>i</sup>, Fermin Perez-Perez<sup>j</sup>, Jesus Haro-González<sup>k</sup>, Yolanda de Diego-Otero<sup>a</sup>, Pablo Romero-Sanchiz<sup>a</sup>, Berta Moreno-Küstner<sup>l</sup>, Sven Cichon<sup>m</sup>, Markus M. Nöthen<sup>a,d,1</sup>, Marcella Rietschel<sup>b,1</sup> y Fermin Mayoral<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Salud Mental, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>b</sup> Departamento de Epidemiología Genética en Psiquiatría, Instituto Central de Salud Mental, Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania

<sup>c</sup> Instituto de Genética Humana, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania

<sup>d</sup> Departamento de Genómica, Life & Brain Center, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania

<sup>e</sup> Clínica de Neurología, Universidad de Frankfurt, Frankfurt, Alemania

<sup>f</sup> Unidad de Gestión Clínica del Dispositivo de Cuidados Críticos y Urgencias Coin-Gudalhorce, Málaga, España

<sup>g</sup> Departamento de Salud Mental, Universidad Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>h</sup> Departamento de Salud Mental, Hospital de Jaén, Jaén, España

<sup>i</sup> Departamento de Salud Mental, Hospital de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

<sup>j</sup> Departamento de Salud Mental, Hospital de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

<sup>k</sup> Departamento de Salud Mental, Hospital Punta de Europa, Algeciras, Cádiz, España

<sup>l</sup> Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>m</sup> Departamento de Biomedicina, Universidad de Basel, Basel, Suiza

Recibido el 12 de julio de 2016; aceptado el 23 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 12 de junio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Trastorno bipolar;  
Investigación genética;  
Pedigrí;  
Trastornos del humor

### Resumen

**Introducción:** Se presenta la primera descripción del estudio denominado *Andalusian Bipolar Family* (ABiF). Se trata de una investigación longitudinal con familias procedentes de Andalucía (España), que comenzó en 1997, con el objetivo de dilucidar las causas geneticomoleculares del trastorno afectivo bipolar. Desde entonces, esta cohorte ha contribuido a una serie de hallazgos clave, que han sido publicados en revistas internacionales. Sin embargo, el conocimiento sobre las bases genéticas del trastorno en estas familias sigue siendo limitado.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [joseguzman@uma.es](mailto:joseguzman@uma.es) (J. Guzman-Parra).

<sup>1</sup> Comparten la primera y última autoría.

**Método:** El estudio consta de dos fases: en la fase inicial se reclutaron 100 familias con múltiples afectados de trastorno bipolar y otros trastornos del ánimo. La segunda fase del proyecto, actualmente en curso, comenzó en 2013 con el objetivo de realizar un seguimiento de la cohorte de familias reclutadas originalmente. Los objetivos del estudio de seguimiento son: i) recoger nuevos datos clínicos longitudinales; ii) realizar una evaluación neuropsicológica detallada, y iii) obtener una extensa colección de biomateriales para futuros estudios moleculares.

**Resultados:** El estudio ABiF, por tanto, generará unos recursos valiosos para futuras investigaciones sobre la etiología del trastorno afectivo bipolar; particularmente con respecto a las causas de la alta carga genética del trastorno en las familias con múltiples afectados.

**Discusión:** Se discute el valor de este enfoque en relación con las nuevas tecnologías para la identificación de factores genéticos de alta penetrancia. Estas nuevas tecnologías incluyen la secuenciación del exoma y del genoma completo, y el uso de células madre pluripotentes inducidas u organismos modelo para la determinación de consecuencias funcionales.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Bipolar disorder;  
Genetic research;  
Pedigree;  
Mood disorders

## The Andalusian Bipolar Family (ABiF) Study: Protocol and sample description

### Abstract

**Introduction:** Here, we present the first description of the Andalusian Bipolar Family (ABiF) Study. This longitudinal investigation of families from Andalusia, Spain commenced in 1997 with the aim of elucidating the molecular genetic causes of bipolar affective disorder. The cohort has since contributed to a number of key genetic findings, as reported in international journals. However, insight into the genetic underpinnings of the disorder in these families remains limited.

**Method:** In the initial 1997-2003 study phase, 100 multiplex bipolar disorder and other mood disorder families were recruited. The ongoing second phase of the project commenced in 2013, and involves follow-up of a subgroup of the originally recruited families. The aim of the follow-up investigation is to generate: i) longitudinal clinical data; ii) results from detailed neuropsychological assessments; and iii) a more extensive collection of biomaterials for future molecular biological studies.

**Results:** The ABiF Study will thus generate a valuable resource for future investigations into the aetiology of bipolar affective disorder; in particular the causes of high disease loading within multiply affected families.

**Discussion:** We discuss the value of this approach in terms of new technologies for the identification of high-penetrance genetic factors. These new technologies include exome and whole genome sequencing, and the use of induced pluripotent stem cells or model organisms to determine functional consequences.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión<sup>1</sup>, y se sitúa entre los trastornos que más contribuyen a la carga de enfermedad global<sup>2,3</sup>. El TB tiene una prevalencia vida de entre un 0,5-1%<sup>4</sup>, y una heredabilidad estimada de aproximadamente un 70%<sup>5-7</sup>. Los estudios moleculares de genes candidatos y los recientes estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), han identificado los primeros genes de susceptibilidad para el TB<sup>6,8-13</sup>. Todas las variantes genéticas de riesgo identificadas hasta la fecha son comunes en la población general, y confieren solamente un pequeño riesgo de forma individual. Aunque la identificación de los primeros genes de susceptibilidad es un logro destacado, los investigadores asumen que algunas variantes raras, todavía no identificadas, confieren un

amplio riesgo en el desarrollo del trastorno<sup>6,14</sup>. Tales variantes pueden explicar, al menos en parte, la elevada carga familiar observada en algunas familias. La detección de estas variantes puede ser de particular importancia para la investigación de las consecuencias funcionales de las variantes genéticas. Estos estudios, a su vez, dilucidarán las vías biológicas que son disfuncionales en el TB. A nivel clínico, las familias que segregan variantes de alto riesgo son particularmente adecuadas para el estudio de los efectos pleiotrópicos, por ejemplo, examinando la diversidad de síntomas clínicos y endofenotipos que están asociados con una variante dada, y analizando las interacciones genes-ambiente. Sin embargo, debido a la disminución del tamaño medio familiar y al aumento de la movilidad de los miembros familiares, el reclutamiento de familias múltiples es problemático, particularmente en Europa y Norteamérica.

En 1997, nuestro grupo inició un estudio con familias múltiples procedentes de Andalucía (España), que supuso la recolección de detallados datos fenotípicos y de biomaterial. El presente informe describe el estudio, y cómo este ha contribuido a hallazgos geneticomoleculares claves en este ámbito. Así mismo, se discute el valor potencial de esta cohorte familiar para futuros estudios sobre la etiología del TB y el papel que jugarán las tecnologías de nueva generación.

## Método

### Inicio del estudio

El proyecto tuvo su inicio con la identificación de un paciente con TB de origen andaluz ingresado en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Düsseldorf (Alemania), procedente de una familia con múltiples afectados de TB. Dada la importancia de este pedigrí, un neurólogo (GA), con conocimiento de español, confirmó la existencia de la historia familiar con múltiples afectados, y tras contactar con los genetistas psiquiátricos PP y MMN del Instituto de Genética Humana de Bonn (Alemania) y junto a la psiquiatra alemana, con conocimiento de español, MR, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Bonn (actualmente en el Instituto Central de Salud Mental de la Universidad de Heidelberg, Alemania), se inició una colaboración con los psiquiatras FR y FM del Hospital Regional Universitario de Málaga (España) para iniciar el estudio. Posteriormente, para identificar un mayor número de familias múltiples, esta colaboración fue aumentada para incluir las unidades de salud mental de los siguientes 6 centros de Andalucía: el Hospital Universitario Reina Sofía, el Hospital Provincial de Jaén, el Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz), el Hospital de Puerto Real (Cádiz), el Hospital de Punta Europa de Algeciras (Cádiz), y el Hospital Universitario San Cecilio (Granada).

### Cohorte original (fase inicial del estudio, 1997-2003)

#### Evaluación

El reclutamiento comenzó con casos índices, tanto ambulatorios como ingresados, extendiéndose posteriormente al resto de miembros familiares. La evaluación diagnóstica se realizó mediante la *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*<sup>15</sup>; el *Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness (OPCRIT)*<sup>16</sup>; una revisión de las historias clínicas, y entrevistas con los familiares de primer o segundo grado usando la *Family Informant Schedule and Criteria (FISC)*<sup>17</sup>. Se asignó el diagnóstico según la mejor estimación por consenso, de acuerdo con el criterio independiente de al menos dos psiquiatras y/o psicólogos, y de acuerdo con los *Research Diagnostic Criteria*<sup>18</sup>, y con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*<sup>19</sup>. Se evaluó tanto a individuos afectados como a familiares sanos. Durante los primeros 6 años del estudio, el reclutamiento fue llevado a cabo por el mismo neurólogo (GOD) del Hospital Regional Universitario de Málaga. GOD fue entrenado y supervisado por 3 psiquiatras con experiencia (MR, FR y FM) y un genetista (MMN). Las muestras sanguíneas fueron

recogidas de todos los participantes y enviadas al Instituto de Genética Humana de Bonn para la extracción de ADN de sangre completa.

Los protocolos del estudio para la evaluación clínica y la investigación genética fueron aprobados por los comités de ética locales de todos los centros participantes.

Entre 1997 y 2003, se evaluaron un total de 1.174 individuos de 100 familias con múltiples afectados. Se realizaron entrevistas en persona con el SADS en 758 individuos. En 655 de estos 758 individuos, se obtuvo información de hasta 7 de los mejores informantes familiares disponibles usando el FISC. Para 14 individuos solo los datos del OPCRIT estaban disponibles basados en varias fuentes de información. De los 402 individuos adicionales, la información fue obtenida únicamente de los mejores informantes: de 320 individuos con el FISC y de 76 individuos la información obtenida fue tan escasa que no se pudo completar de forma válida el FISC. De 6 miembros familiares adicionales, solo se pudo obtener información sobre el género, relación familiar y estado de la enfermedad. Así pues, había disponible información válida del FISC en 975 individuos. Se recogieron muestras sanguíneas de un total de 732 individuos. La [figura suplementaria 1](#) muestra mediante un diagrama de flujo el reclutamiento de las familias múltiples.

### Estudio de seguimiento (2013-en curso)

Para la investigación de seguimiento, el protocolo del estudio se ha ampliado para incluir fenotipos neuropsicológicos y la recolección de biomaterial adicional.

#### Reevaluación de la muestra

Actualmente se está procediendo a contactar a aquellas familias que habían autorizado su contacto previamente, y así poder obtener su consentimiento informado para participar en el estudio ampliado de seguimiento. En el momento de la redacción de este documento, 4 familias (de entre 4 y 28 miembros) han sido nuevamente contactadas y están siendo evaluadas.

#### Reevaluación clínica

Una detallada caracterización fenotípica está siendo realizada para cada miembro familiar. Esto implica: i) la *Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS; Fangerau et al., 2004)*; (ii) un inventario exhaustivo para la caracterización del fenotipo, que incluye la *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*<sup>20</sup>, y el OPCRIT; (iii) una revisión de todos los historiales clínicos, y (iv) entrevistas con los familiares. El diagnóstico clínico es realizado por dos clínicos entrenados por el procedimiento de mejor estimación por consenso. El IPGS permite una evaluación altamente reproducible y estructurada de los diagnósticos DSM-IV; las características sociodemográficas; los síntomas psicopatológicos a lo largo de la vida; la depresión actual; el nivel de funcionamiento previo al inicio del trastorno, en el peor episodio del trastorno a lo largo de la vida, y después de la remisión del último episodio del trastorno; el abuso y dependencia de nicotina y alcohol; el ajuste premórbido; la historia de complicaciones médicas y obstétricas; el tratamiento médico y los efectos secundarios; la personalidad, y los factores medioambientales, tales como la vinculación

**Tabla 1** Fenotipos e instrumentos de evaluación clínica empleados en el estudio de seguimiento

Fenotipo	Instrumento de evaluación clínica	Detalles de los instrumentos de evaluación
<i>Entrevista</i>		
Diagnóstico clínico DSM-IV	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)</i> <sup>20</sup>	Versión de investigación 2.0
Entrevista familiar	<i>Family Informant Schedule and Criteria (FISC)</i> <sup>17</sup>	Entrevista con los mejores informantes de la familia
Deterioro del funcionamiento social, ocupacional u otras áreas importantes	<i>Global Assessment of Functioning Scale (GAF)</i> <sup>21</sup> <i>Functioning Assessment Short Test (FAST)</i> <sup>22</sup>	Puntuación global de funcionamiento entre un 0-100% 24 ítems (escala Likert de 3 puntos) para evaluar el funcionamiento en los periodos peor, mejor y actual
Síntomas afectivos y psicóticos	<i>Operational Criteria in Psychotic Illness (OPCRIT)</i> <sup>16</sup>	Escala de 90 ítems que evalúa la psicopatología afectiva y psicótica
Ritmos circadianos	Versión reducida del <i>Horne and Ostberg Questionnaire</i> <sup>23</sup>	Escala de 5 ítems que evalúa matutinidad y vespertinidad
Historia de enfermedades somáticas y complicaciones obstétricas	<i>Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS)</i> <sup>24</sup>	
Tratamientos pasados/actuales con medicación psicotrópica	<i>Interview for Psychiatric Genetic Studies (IPGS)</i> <sup>24</sup>	Evaluación de dosis, respuesta al tratamiento y efectos secundarios
Respuesta al litio	<i>Alda lithium response scale</i> <sup>25</sup>	Escala breve de 11 ítems
Agresividad	<i>Life History of Aggression</i> <sup>26</sup>	11 ítems, con una escala Likert de 6 puntos, que evalúan agresividad durante e independientemente de los episodios del trastorno
Vinculación parental	<i>Parental Bonding Instrument</i> <sup>27</sup>	Dimensiones parentales fundamentales de cuidado y protección
Ajuste premórbido	<i>Premorbid Adjustment Scale (PAS)</i> <sup>28</sup>	Grado de cumplimiento de las metas de desarrollo en algunos periodos de la vida antes del desarrollo del trastorno
Eventos vitales	Listado de eventos vitales basado en varias escalas sobre eventos vitales <sup>29-32</sup>	79 eventos vitales (EV) para evaluar si los EV ocurren 6 meses antes del inicio de la enfermedad, y si es percibido como causa del trastorno y como agradable, neutral o desagradable
<i>Autoadministradas</i>		
Síntomas psicológicos	<i>Brief Symptom Inventory (BSI)</i> <sup>33</sup>	53 ítems (escala Likert de 5 puntos) para evaluar la carga de síntomas mentales
Depresión en la semana previa	<i>The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)</i> <sup>34</sup>	20 ítems (escala Likert de 5 puntos)
Trauma en la infancia	Versión reducida del <i>Childhood Trauma Screener (CTS)</i> <sup>35</sup>	Breve <i>screening</i> de 5 ítems (escala Likert 5 puntos)
Personalidad	Versión reducida del <i>Big Five Inventory (BFI-10)</i> <sup>36</sup> ; Escala de Neuroticismo del <i>NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI)</i> <sup>37</sup>	10 ítems (escala Likert 5 puntos) para evaluar los 5 grandes factores de personalidad
Impulsividad	<i>Barratt Impulsiveness Scale (BIS)</i> <sup>38</sup>	12 ítems (escala Likert 5 puntos)
Consumo y dependencia de alcohol	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)</i> <sup>39</sup>	34 ítems (escala Likert 4 puntos)
Consumo y dependencia de nicotina	<i>Fagerström Test of Nicotine Dependence (FTND)</i> <sup>40</sup>	Cuestionario de 10 ítems desarrollado por la OMS
Autoeficacia	<i>General Self-Efficacy Scale (GSE)</i> <sup>41</sup>	Cuestionario de 10 ítems que evalúa la intensidad de la adicción física a la nicotina
		10 ítems (escala Likert 4 puntos) para evaluar la percepción de autoeficacia

parental y los eventos vitales estresantes y traumáticos. Los fenotipos de interés y los instrumentos de evaluación clínica se muestran en la [tabla 1](#).

### Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica comprende pruebas seleccionadas de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB)<sup>42</sup>, así como pruebas de papel y lápiz. Las pruebas utilizadas se detallan en la [tabla 2](#).

### Recolección y almacenamiento del biomaterial

Se está recogiendo una muestra de 32,5 ml de sangre para extracción de ADN (20 ml); líneas celulares permanentes como base para células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs, por sus siglas en inglés; 8 ml); ARNm (2,5 ml), y expresión de proteínas y metabólica (2 ml). También son recogidas muestras de cabello para la medida del cortisol en cabello y las hormonas testosterona, progesterona y deshidroepiandrosterona. Las muestras sanguíneas y de cabello son enviadas al laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga, donde las muestras son procesadas y almacenadas de acuerdo con las guías del biobanco. Dependiendo de los experimentos planeados, las muestras son mandadas a los laboratorios que colaboran en el proyecto, como los laboratorios del Instituto Central de Salud Mental en Mannheim, y el Instituto de Genética Humana en Bonn.

### Consentimiento informado y aprobación ética

El protocolo del estudio de seguimiento ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga Nordeste) y la reevaluación ha comenzado en esta institución. Los otros centros obtendrán la aprobación por los comités de ética locales, cuando estén listos para el comienzo de la nueva evaluación. El consentimiento informado actualizado aborda con más detalle que el procedimiento original de consentimiento informado las cuestiones éticas que han surgido con los nuevos desarrollos y avances tecnológicos. Entre otros, estos avances permiten la secuenciación completa del genoma en contextos de investigación. Otras cuestiones importantes en términos del consentimiento informado se refieren a la protección de datos, la revelación de hallazgos incidentales o secundarios y la confidencialidad. La confidencialidad y el hecho de compartir información genética con familiares puede considerarse particularmente problemático en casos en los que la secuenciación a gran escala puede generar hallazgos secundarios<sup>48</sup>. Por ejemplo, si una mutación dominante heredada causante de cáncer es identificada como un hallazgo secundario en un miembro de la familia, el portador de la mutación puede no desear compartir esta información con su hijo, incluso aunque el cáncer pueda ser prevenible. Nosotros, por tanto, hemos seguido las guías y recomendaciones actualizadas hasta la fecha, tales como las procedentes del *Ethical and Legal Aspects of Whole Genome Sequencing* (EURAT) y de los debates regulares sobre cuestiones éticas entablados con los representantes de las comisiones de ética europeas, y con filósofos y expertos jurídicos internacionales. Durante el procedimiento de consentimiento informado y con anterioridad a su inclusión, los participantes del estudio ABiF deben indicar si quieren

ser informados o no de potenciales hallazgos incidentales o secundarios. Los participantes deben indicar, también, si dan su permiso para ser nuevamente contactados para posteriores estudios de investigación, por ejemplo, para evaluaciones neuropsicológicas más extensas o pruebas de neuroimagen.

## Resultados

### Características sociodemográficas y clínicas

Se llevó a cabo un análisis de las variables sociodemográficas y clínicas de todos los miembros de las familias múltiples empleando: (i) información conjunta del SADS y del OPCRIT,  $n = 426$ ; (ii) información única del SADS,  $n = 332$ ; (iii) información única del OPCRIT,  $n = 14$ , (iv) o información proveniente únicamente de los mejores informantes,  $n = 402$ . En la [tabla suplementaria 1](#) aparece un resumen del número total de miembros familiares y de afectados por familia con múltiples afectados y por centro de evaluación. La [tabla 3](#) presenta las características sociodemográficas y clínicas de los miembros familiares, así como por grupos diagnósticos: trastorno depresivo mayor recurrente (TDMR,  $n = 169$ ) y TB (TB-I,  $n = 258$ ; TB-II,  $n = 78$ ; TB no especificado,  $n = 18$ ; trastorno esquizoafectivo tipo bipolar;  $n = 1$ ).

La cohorte de familias múltiples evaluada entre 1997 y 2003 estaba compuesta, según grupos diagnósticos, por 355 casos con TB, 169 casos con TDMR y 650 individuos en la categoría *otros* (trastorno depresivo mayor episodio único,  $n = 35$ ; trastorno depresivo no especificado,  $n = 12$ ; dependencia o abuso de alcohol o drogas,  $n = 31$ ; esquizofrenia,  $n = 2$ ; agorafobia,  $n = 2$ ; y sanos,  $n = 569$ ). Comparados con los pacientes con TDMR, los pacientes con TB mostraron: una duración significativamente mayor de tratamiento ambulatorio continuado; una menor edad de inicio del trastorno psiquiátrico, del primer tratamiento y del primer episodio depresivo; más hospitalizaciones a lo largo de la vida y durante los episodios depresivos; más intentos de suicidio a lo largo de la vida y durante los episodios depresivos, y más delirios durante los episodios depresivos (para más detalles ver la [tabla suplementaria 2](#)). También, con mayor frecuencia los pacientes con TB fueron incapaces de trabajar, debido a problemas psicológicos, durante los 5 años precedentes a la entrevista en comparación con los pacientes con TDMR.

Los análisis de las dimensiones de los síntomas clínicos *mania/excitación*, *depresión*, *desorganización*, *síntomas positivos* y *síntomas negativos* mostraron que los pacientes con TB puntuaron más alto que los pacientes con TDMR en las dimensiones *mania/excitación*, *depresión*, *síntomas positivos* y *negativos* (para más detalles ver la [información y tabla suplementarias 3](#)). En la dimensión *depresión* los ítems *ideación suicida* y *despertar temprano* fueron más frecuentes en el TB que en el TDMR, mientras que *pérdida de energía* y *enlentecimiento* fueron más frecuentes en el TDMR que en el TB.

### Hallazgos genéticos moleculares

En la investigación de los genes de riesgo para el TB, una hipótesis plausible es que en las familias múltiples existen variantes genéticas de alta penetrancia y los miembros

**Tabla 2** Evaluación neuropsicológica en el seguimiento

Test	Dominio Neuropsicológico	Medida conductual
<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)</i>		
<i>Simple Reaction Time</i>	Tiempo de reacción	Tiempo de reacción a un estímulo
<i>Choice Reaction Time</i>		Tiempo de reacción a dos posibles estímulos
<i>Stop Signal Task</i>	Inhibición de respuesta	Inhibición de respuesta en un test de tiempo de reacción con elección de respuesta
<i>Cambridge Gambling Task</i>	Impulsividad, decisión y conducta de riesgo	Control de la impulsividad y conducta de riesgo en situaciones de elección
<i>Information Sampling Task</i>		Impulsividad y conducta de toma de decisiones
<i>Stockings of Cambridge</i>	Funciones ejecutivas y de planificación	Habilidades de planificación espacial y habilidades motoras
<i>Intra/Extradimensional Shift</i>	Flexibilidad cognitiva	Identificación de patrones y flexibilidad cognitiva y atencional
<i>Pruebas de papel y lápiz</i>		
<i>Trail Making Test</i> <sup>43,44</sup>	Velocidad de procesamiento cognitivo y flexibilidad cognitiva	Atención visual y cambio de tarea
<i>Digit Span Forwards and Backwards of the (HAWIE-R)</i> <sup>45</sup>	Memoria de trabajo	Aprendizaje numérico
<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> <sup>46</sup>	Memoria declarativa	Aprendizaje verbal
Test de acentuación de palabras <sup>47</sup>	Inteligencia premórbida	Lectura de palabras en español infrecuentes y acentuadas irregularmente

**Tabla 3** Características sociodemográficas de los individuos de las 100 familias múltiples de la cohorte original (1997-2003) que presentan TB (TB-I, TB-II, TB-NE, SCA-B) y TDMR

	TB (N <sub>total</sub> = 355) M (DT)	TDMR (N <sub>total</sub> = 169) M (DT)
<i>Edad en la evaluación</i>	46,40 (16,3)	52,54 (17,5)*
	TB	TDMR
	N (%)	N (%)
<i>Género (femenino)</i>	205 (57,7)	127 (72,2)*
<i>Estado civil</i>		
Casado	242 (68,9)	121 (72,5)
Separado, divorciado	8 (2,3)	0
Viudo	16 (4,6)	17 (10,2)*
Soltero	85 (24,2)	29 (17,4)
<i>Nivel educativo</i>		
Estudios primarios o menos	252 (72,2)	127 (76,5)
Estudios secundarios	73 (20,9)	28 (16,9)
Título universitario	24 (6,9)	11 (6,6)

En *Estado civil* la categoría de referencia para las comparaciones es *Casado* y en *Nivel educativo* es *Estudios primarios o menos*.

DT: desviación típica; M: media; TB: trastorno bipolar; TDMR: trastorno depresivo mayor recurrente; TB-NE: trastorno bipolar no especificado; SCA-B: trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

\* Denota diferencias significativas con una  $p < 0,05$  (Test de Mann Whitney para variables continuas y Chi-cuadrado para variables categóricas).

afectados de las familias son portadores de estas varian-tes. Para investigar esto, inicialmente se realizó un análisis de ligamiento con las familias andaluzas más prometedoras. Esta información de ligamiento fue analizada en combina-

ción con familias con múltiples afectados no procedentes de Andalucía.

En las familias andaluzas, los análisis de ligamiento hallaron pruebas de un nuevo locus susceptible en el cromosoma 1p35-p36, y suministraron apoyo a un locus esta-

blecido en el cromosoma 6q21-q24<sup>49</sup>. En análisis combinados con muestras familiares de otros países, se obtuvo evidencia de vinculación para la región pseudoautosómica 1Xp22.3/Yp11.3<sup>50</sup>. Usando una aproximación por covarianza, se generó evidencia sugestiva para la vinculación de los síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo en TB con los locus 1q32.3, 7p13 y 20q13.31<sup>51</sup>. En el primer estudio genético amplio de ligamiento en TB, en el cual se comprobó la interacción entre *loci* genómicos en familias de diferentes países —incluyendo pedigrees del estudio ABiF—, se generó evidencia de epistasis genética entre las regiones de los cromosomas 6q y 2q<sup>52</sup>. Lamentablemente, el paradigma de ligamiento no ha conducido a la identificación inequívoca de *loci* cromosómicos asociados con el TB. Incluso si existiera un efecto genético de alta penetrancia en familias individuales, la coincidencia de tales *loci* entre familias es probablemente demasiado baja para permitir una replicación consistente de los hallazgos de ligamiento entre las diferentes muestras.

Los primeros resultados genéticos moleculares consistentes para el TB han sido generados por los GWAS. Los pacientes índices de las familias andaluzas se sometieron a genotipado amplio de los polimorfismos de un solo nucleótido y estos datos fueron posteriormente incluidos en análisis internacionales a mayor escala. Estos GWAS han generado evidencia de la participación de regiones cromosómicas que albergan genes como el NCAN, ANK3, ODZ4, TRANK1, ADCY2 y una región entre MIR2113 y POU3F2<sup>9,11</sup>.

## Discusión

En este trabajo, se presenta la primera descripción del estudio ABiF y se proporciona un análisis sociodemográfico y clínico de la cohorte original de familias con múltiples afectados, un resumen de los estudios genéticos y de los hallazgos relevantes a los cuales esta cohorte ha contribuido y un amplio protocolo de reevaluación de las familias múltiples.

Con respecto a las diferencias sociodemográficas y clínicas entre TB y TDMR, otros autores previamente han informado de resultados similares. Dichos estudios encontraron que las siguientes características fueron más frecuentes en el TB en comparación con el TDMR: (i) menor edad de inicio<sup>53-58</sup>; (ii) conducta suicida<sup>57,59</sup>; (iii) síntomas psicóticos<sup>56,58,60,61</sup>; (iii) hospitalizaciones<sup>53,54,56,61</sup>; (iv) deterioro del funcionamiento social<sup>54</sup>; (v) abuso de alcohol<sup>53,54,57</sup>, y (vi) síntomas depresivos<sup>54</sup>. Los presentes hallazgos están, por tanto, alineados con los resultados obtenidos en otros estudios que comparan TB y TDMR en muestras de tipo no familiar. Sin embargo, el presente análisis no pudo replicar las siguientes diferencias observadas en estudios previos: (i) más episodios depresivos en el TB<sup>53,56-58,60,62</sup>; (ii) episodios depresivos más cortos en el TB<sup>53,55,60</sup>, y (iii) más ciclotimia en el TB<sup>57</sup>.

Con respecto a los hallazgos genéticos, a pesar del éxito de los GWAS, la mayoría de las variantes genéticas del TB todavía están a la espera de ser identificadas y la investigación con pedigrees extensos con múltiples miembros familiares afectados está experimentando un verdadero renacimiento en la investigación sobre mutaciones raras<sup>63-66</sup>. Actualmente, se están llevando a cabo esfuerzos de secuenciación para la identificación de estas variantes raras de alta penetrancia, y estos esfuerzos están siendo facilitados por el uso de nuevas tecnologías de secuenciación del ADN. Desde la finalización del proyecto genoma humano en 2003, se ha hecho un progreso extraordinario en el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación, y la disponibilidad de las denominadas tecnologías de secuenciación de última generación (NGS, por sus siglas en inglés) hace más eficiente y asequible la secuenciación del exoma a gran escala (que contiene todas las secuencias que codifican proteínas) o la secuenciación amplia del genoma (*genome-wide sequencing*)<sup>67</sup>. Sin embargo, es una tarea desafiante confirmar una asociación definitiva con la enfermedad, debido a la rareza de las mutaciones individuales y a la general abundancia de variaciones raras neutrales en el genoma<sup>68</sup>. Más allá de la identificación de algunas mutaciones en un mismo gen, la investigación de la segregación familiar será un aspecto importante en este tipo de investigación, y la muestra del estudio ABiF proporcionará un recurso muy valioso para ello.

La observación de mutaciones implicadas en un número determinado de familiares también abre la posibilidad de explorar el espectro fenotípico asociado con una mutación particular. La evaluación de las funciones neuropsicológicas puede permitir la comprensión de los procesos funcionales subyacentes, como los conceptualizados en los *Research Domain Criteria* (RDoC)<sup>69</sup>, y puede, por lo tanto, generar hipótesis para futuros estudios funcionales. Una vez que las variantes raras han sido identificadas, su función puede ser testada de varias formas, incluyendo análisis bioinformáticos y el uso de modelos animales como, por ejemplo, el ratón. No obstante, la completa replicación en el ratón de la compleja constitución genética de un paciente particular es imposible. Aquí, las iPSCs de estos pacientes ofrecen un gran potencial<sup>70</sup>. En un estudio reciente, se generaron iPSCs de miembros familiares de un antiguo pedigrí Amish con y sin TB y se demostraron efectos funcionales y cambios de expresión<sup>65</sup>. La adquisición de células sanguíneas, que posteriormente pueden ser transformadas en iPSCs, es por lo tanto un aspecto importante del estudio de seguimiento ABiF. Además, la amplia colección de biomateriales, incluyendo ARNm, proteínas y cabello, permitirá la investigación de cambios funcionales a diversos niveles biológicos *in vivo* y la exploración de estos cambios como potenciales biomarcadores. En resumen, los datos fenotípicos y los biomateriales obtenidos dentro del estudio ABiF representan un recurso prometedor para futuras investigaciones sobre la etiología del TB.

La observación de mutaciones implicadas en un número determinado de familiares también abre la posibilidad de explorar el espectro fenotípico asociado con una mutación particular. La evaluación de las funciones neuropsicológicas puede permitir la comprensión de los procesos funcionales subyacentes, como los conceptualizados en los *Research Domain Criteria* (RDoC)<sup>69</sup>, y puede, por lo tanto, generar hipótesis para futuros estudios funcionales. Una vez que las variantes raras han sido identificadas, su función puede ser testada de varias formas, incluyendo análisis bioinformáticos y el uso de modelos animales como, por ejemplo, el ratón. No obstante, la completa replicación en el ratón de la compleja constitución genética de un paciente particular es imposible. Aquí, las iPSCs de estos pacientes ofrecen un gran potencial<sup>70</sup>. En un estudio reciente, se generaron iPSCs de miembros familiares de un antiguo pedigrí Amish con y sin TB y se demostraron efectos funcionales y cambios de expresión<sup>65</sup>. La adquisición de células sanguíneas, que posteriormente pueden ser transformadas en iPSCs, es por lo tanto un aspecto importante del estudio de seguimiento ABiF. Además, la amplia colección de biomateriales, incluyendo ARNm, proteínas y cabello, permitirá la investigación de cambios funcionales a diversos niveles biológicos *in vivo* y la exploración de estos cambios como potenciales biomarcadores. En resumen, los datos fenotípicos y los biomateriales obtenidos dentro del estudio ABiF representan un recurso prometedor para futuras investigaciones sobre la etiología del TB.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.03.004>.

### Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5(TM)). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;382:1575-86.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654-62.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13:537-51.
- Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet*. 2012;3:118.
- Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:197-207.
- Cichon S, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Miró X, Strohmaier J, et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder. *Am J Hum Genet*. 2011;88:372-81.
- Ferreira MAR, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*. 2008;40:1056-8.
- Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun*. 2014;5:3339.
- Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13:558-69.
- Sklar P, Ripke S, Scott L, Andreassen O, Group PGCBDW, Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet*. 2011;43:977-83.
- Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: Searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168:253-6.
- Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: The schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837-44.
- McGuffin P, Farmer A, Harvey I. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:764-70.
- Mannuzza S., Fyer A.J., Endicott J.K.D. Family Informant Schedule and Criteria (FISC). *Anxiety Di*. New York; 1985.
- Spitzer RL. Research diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:773.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR (Text Revision) (Diagnostic & statistical manual of mental disorders (DSM Hardcover)). American Psychiatric Publishing, Inc.; 2000.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for Axis I DSM-IV disorders. Patient Ed (SCID-I/P, vs 20); 1994.
- Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics*. 1995;36:267-75.
- Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2007;3:5.
- Chelminski I, Petros TV, Plaud JJ, Ferraro FR. Psychometric properties of the reduced Horne and Ostberg questionnaire. *Pers Individ Dif*. 2000;29:469-78.
- Fangerau H, Ohlraun S, Granath RO, Nöthen MM, Rietschel M, Schulze TG. Computer-assisted phenotype characterization for genetic research in psychiatry. *Hum Hered*. 2004;58:122-30.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:942-7.
- Coccaro EF, Berman ME, Kavoussi RJ. Assessment of life history of aggression: Development and psychometric characteristics. *Psychiatry Res*. 1997;73:147-57.
- Parker G. The parental bonding instrument. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1990;25:281-2.
- Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1982;8:470-84.
- Brown GW, Harris T. Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women. Abingdon, Oxfordshire; New York, NY: Routledge; 2012.
- Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*. 1967;11:213-8.
- Paykel ES, Prusoff BA, Myers JK. Suicide attempts and recent life events. A controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;32:327-33.
- Yeaworth RC, McNamee MJ, Pozehl B. The Adolescent Life Change Event Scale: Its development and use. *Adolescence*. 1992;27:783-802.
- Derogatis LR, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: An introductory report. *Psychol Med*. 1983;13:595-605.
- Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
- Grabe HJ, Schulz A, Schmidt CO, Appel K, Driessen M, Wingenfeld K, et al. A brief instrument for the assessment of childhood abuse and neglect: The childhood trauma screener (CTS). *Psychiatr Prax*. 2012;39:109-15.
- Rammstedt B, John OP. Measuring personality in one minute or less: A 10-item short version of the Big Five Inventory in English and German. *J Res Pers*. 2007;41:203-12.



37. Scandell DJ. Development and initial validation of validity scales for the NEO-Five Factor Inventory. *Pers Individ Dif*. 2000;29:1153–62.
38. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51:768–74.
39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in Primary Care. 2nd ed. World Health Organization; 2006.
40. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom K. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119–27.
41. Schwarzer R, Jerusalem M. Generalized self-efficacy scale. En: Weinman J, Wright S, Johnston M, editores. *Measures in health psychology. A user's portfolio. Causal and control beliefs*. Windsor, UK: Nfer-Nelson; 1995. p. 35–7.
42. Sahakian BJ, Owen AM. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: Discussion paper. *J R Soc Med*. 1992;85:399.
43. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1:2277–81.
44. Battery AIT. Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.
45. Tewes U, Wechsler D. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene: HAWIE-R. Huber; 1991.
46. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *Clin Neuropsychol*. 1998;12:43–55.
47. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarró S, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res*. 2011;128:175–6.
48. Lucassen A, Parker M. Confidentiality and sharing genetic information with relatives. *Lancet*. 2010;375:1507–9.
49. Schumacher J, Kaneva R, Jamra RA, Orozco Diaz G, Ohlraun S, Milanova V, et al. Genomewide scan and fine-mapping linkage studies in four European samples with bipolar affective disorder suggest a new susceptibility locus on chromosome 1p35-p36 and provides further evidence of loci on chromosome 4q31 and 6q24. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1102–11.
50. Flaquer A, Jamra RA, Etterer K, Díaz GO, Rivas F, Rietschel M, et al. A new susceptibility locus for bipolar affective disorder in PAR1 on Xp22.3/Yp11.3. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153:1110–4.
51. Hamshere ML, Schulze TG, Schumacher J, Corvin A, Owen MJ, Jamra RA, et al. Mood-incongruent psychosis in bipolar disorder: Conditional linkage analysis shows genome-wide suggestive linkage at 1q32.3, 7p13 and 20q13.31. *Bipolar Disord*. 2009;11:610–20.
52. Abou Jamra R, Fuerst R, Kaneva R, Orozco Diaz G, Rivas F, Mayoral F, et al. The first genomewide interaction and locus-heterogeneity linkage scan in bipolar affective disorder: Strong evidence of epistatic effects between loci on chromosomes 2 q and 6q. *Am J Hum Genet*. 2007;81:974–86.
53. Angst J, Gamma A, Bowden CL, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, et al. Evidence-based definitions of bipolar-I and bipolar-II disorders among 5,635 patients with major depressive episodes in the Bridge Study: Validity and comorbidity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;263:663–73.
54. Moreno C, Hasin DS, Arango C, Oquendo MA, Vieta E, Liu S, et al. Depression in bipolar disorder versus major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Bipolar Disord*. 2012;14:271–82.
55. Parker G, Fletcher K, McCraw S, Futeran S, Hong M. Identifying antecedent and illness course variables differentiating bipolar I, bipolar II and unipolar disorders. *J Affect Disord*. 2013;148:202–9.
56. Serretti A, Mandelli L, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Clinical and demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Res*. 2002;112:195–210, [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(02\)00227-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(02)00227-5).
57. Tondo L, Visioli C, Preti A, Baldessarini RJ. Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *J Affect Disord*. 2014;167:44–9.
58. Xiang YT, Zhang L, Wang G, Hu C, Ungvari GS, Dickerson FB, et al. Sociodemographic and clinical features of bipolar disorder patients misdiagnosed with major depressive disorder in China. *Bipolar Disord*. 2013;15:199–205.
59. Bottlender R, Jäger M, Strauß A, Möller HJ. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;250:257–61.
60. Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, et al. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *Br J Psychiatry*. 2008;192:388–9.
61. Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, Austin MP, Rutgers P, Malhi GS. The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:212–6.
62. Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J, Wright A, et al. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. *Br J Psychiatry*. 2011;199:303–9.
63. Fears SC, Service SK, Kremeyer B, Araya C, Araya X, Bejarano J, et al. Multisystem component phenotypes of bipolar disorder for genetic investigations of extended pedigrees. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:375–87.
64. Kember RL, Georgi B, Bailey-Wilson JE, Stambolian D, Paul SM, Bučan M. Copy number variants encompassing Mendelian disease genes in a large multigenerational family segregating bipolar disorder. *BMC Genet*. 2015;16:27.
65. Kim KH, Liu J, Galvin RJS, Dage JL, Egeland JA, Smith RC, et al. Transcriptomic analysis of induced pluripotent stem cells derived from patients with bipolar disorder from an old order amish pedigree. *PLoS One*. 2015;10:e0142693.
66. Kremeyer B, García J, Muller H, Burley MW, Herzberg I, Parra MV, et al. Genome-wide linkage scan of bipolar disorder in a Colombian population isolate replicates loci on chromosomes 7p21-22, 1p31, 16p12 and 21q21-22 and identifies a novel locus on chromosome 12q. *Hum Hered*. 2011;70:255–68.
67. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: Ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet*. 2016;17:333–51.
68. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, et al. 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2013;491:56–65.
69. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167:748–51.
70. Falk A, Heine VM, Harwood AJ, Sullivan PF, Peitz M, Brüstle O, et al. Modeling psychiatric disorders: From genomic findings to cellular phenotypes. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1167–79.