Machine Translated by Google

Manuscrito del autor de acceso público del HHS .

Manuscrito del autor;
Nat Genetdisponible en PMC 2021 17 de noviembre.

Publicado en forma editada final como:

Nat Genet . 2021 junio; 53(6): 817–829. doi:10.1038/s41588-021-00857-4.

Los usuarios pueden ver, imprimir, copiar y descargar texto y extraer datos del contenido de dichos documentos, con fines de investigación académica, sujeto siempre a las Condiciones de uso completas: http://www.nature.com/authors/editorial_policies /license.html#terms

*Autores correspondientes: Niamh Mullins, niamh.mullins@mssm.edu; Ole A. Andreassen, ole.andreassen@medisin.uio.no.

Contribuciones de los

autores Grupo de redacción: NM, AJF, KSO'C., BC, JRIC, JMB, JIN, S. Cichon, HJE, EAS, A. McQuillin, ADF, RAO, OAA

Grupo PGC BD PI: AJF, MI, H.-HW, DC, RA, IA, MA, L. Alfredsson, G. Babadjanova, LB, BTB, FB, S. Bengesser, WHB, DHRB, M. Boehnke, ADB, G. Breen, VJC, S. Catts, AC, NC, UD, DD, T. Esko, BE, PF, MF, JMF, MG, ESG, FSG, MJ Green, MG-S., J. Hauser, FH, J. Hillert, KSH, DMH, CMH, K. Hveem, NI, AVJ, IJ, LAJ, RSK, JRK, GK, M. Landén, M. Leboyer, CML, QSL, J. Lissowska, C. Lochner, C. Loughland, NGM, CAM, FM, SLM, AMM, FJM, IM, P. Michie, L. Milani, PB Mitchell, GM, OM, PB Mortensen, BM, BM-M., RMM, BMN, CMN, MN, MMN , MCO'D., KJO, TO, MJO, SAP, C. Pantelis, C. Pato, MTP, GPP, RHP, DP, JAR-Q., AR, EZR, M.

Ribasés, M. Rietschel, SR, GAR, TS, US, MS, PRS, TGS, LJS, RJS, AS, CSW, JWS, HS, KS, E. Stordal, F. Streit, PFS, GT, AEV, EV, JBV, IDW, TWW, TW, NRW, JA.Z., JMB, JIN, S. Cichon, HJE, EAS, A. McQuillin, ADF, RAO, OAA

Bioinformática: NM, AJF, JRIC, S. Børte, MJ Gandal, M. Kim, BMS, LGS, BSW, H.-HW, NA-R., SEB, BMB, VE-P., SH, PAH, YK, M. Koromina, M. Kubo, M. Leber, PHL, C. Liao, LMOL, TR, PR, PDS, MSA, C. Terao, TET, SX, HY, PPZ, S. Bengesser, G. Breen, PF, ESG, QSL, GAR, SA, TW, EAS

Clínica: OKD, MI, L. Abramova, KA, EA, NA-R., A. Anjorin, A. Antoniou, JHB, NB, M. Bauer, AB, CBP, EB, MPB, RB, M. Brum, NB -K., M. Budde, WB, M. Cairns, M. Casas, PC, AC-B., DC, PMC, ND, AD, T. Elvsåshagen, L.
Forty, L. Frisén, KG, J. Garnham, MGP, IRG, KG-S., J. Grove, JG-P., K. Ha, M. Haraldsson, M. Hautzinger, UH, DH, JL
Kalman, JL Kennedy, SK-S., M. Kogevinas, TMK, RK, SAK, JL, H.-JL, C. Lewis, SL, M. Lundberg, DJM, WM, DM, L. Martinsson, MM, P McGuffin, HM, VM, COD, LO, SP, A. Perry, A. Pfennig, EP, JBP, DQ, MHR, JRD, EJR, JPR, FR, JR, ECS, F. Senner, E. Sigurdsson, LS, CS, OBS, DJ Smith, JLS, ATS, JSS, BS, PT, MPV, HV, AHY, LZ, HUNT Psiquiatría integral, RA, IA, MA, G. Babadjanova, LB, BTB , FB, S. Bengesser, DHRB, ADB, AC, NC, UD, DD, BE, PF, MF, MG, ESG, FSG, MJ Green, MG-S., J. Hauser, KSH, NI, IJ, LAJ , RSK, GK, M. Landén, CML, J. Lissowska, NGM, CAM, FM, SLM, AMM, IM, PB Mitchell, GM, OM, PB Mortensen, MCO'D., KJO, MJO, C. Pato, MTP, RHP, JAR-Q., AR, EZR, M. Rietschel, TS, TGS, AS, CSW, JWS, E. Stordal, F. Streit, AEV, EV, JBV, IDW, TWW, TW, JIN, A McQuillin, FDA

Ensayos genómicos/generación de datos: AJF, MI, EA, MAE, DA, MB-H., ECB, CBP, JB-G., M. Cairns, T.-KC, CC, JC, FSD, FD, SD, AF , JF, NBF, J. Gelernter, MGP, PH, SJ, YK, HRK, M. Kubo, SEL, C. Liao, EM, NWM, JDM, GWM, JLM, DWM, TWM, NO'B., M. Rivera, CS-M., S. Sharp, CSH, C. Terao, C. Toma, E.-ET, SHW, HUNT All-In Psychiatry, G. Breen, AC, T. Esko, JMF, ESG, DMH, NI, FJM, L. Milani, RMM, MMN, M. Ribasés, GAR, TS, GT, S. Cichon Financiación obtenida para muestras de BD: MI, M. Cairns, INF, L. Frisén, SJ, YK, JAK , M. Kubo, C. Lavebratt, SL, DM, P.

McGuffin, GWM, JBP, MHR, JRD, DJ Stein, JSS, C. Terao, AHY, PPZ, MA, L. Alfredsson, LB, BTB, FB, WHB, M. Boehnke, ADB, G. Breen, AC, NC , BE, MF, JMF, ESG, MJ Green, MG-S., KSH, K. Hveem, NI, IJ, LAJ, M. Landén, M. Leboyer, NGM, FJM, PB Mitchell, OM, PB Mortensen, BMN , MN, MMN, MCO'D., TO, MJO, C. Pato, MTP, GPP, M. Rietschel, GAR, TS, MS, PRS, TGS, CSW, JWS, GT, JBV, TWW, TW, JMB, JIN, HJE, RAO

Análisis estadístico: NM, KSO'C., BC, JRIC, ZQ, TDA, TBB, S. Børte, JB, AWC, OKD, MJ Gandal, SPH, NK, M. Kim, KK, GP, BMS, LGS, S Steinberg, VT, BSW, H.-HW, VA, SA, SEB, BMB, AMD, ALD, VE-P., TMF, OF, SDG, TAG, J. Grove, PAH, LH, JSJ, YK, M Kubo, C. Lavebratt, M. Leber, PHL, SHM, A. Maihofer, MM, SAM, SEM, LMOL, AFP, TR, PR, DMR, OBS, C. Terao, TET, JTRW, WX, JMKY, HY , PPZ, HZ, ADB, G. Breen, ESG, FSG, QSL, BM-M., CMN, DP, SR, HS, PFS, TW, NRW, JMB, EAS

Kevin S. O'Connell, Brandon Coombes, Jonathan RI Coleman y Zhen Qiao contribuyeron igualmente a este trabajo y deben considerarse como segundos autores conjuntos.

Disponibilidad de

datos Las estadísticas resumidas de GWAS están disponibles públicamente en el sitio web de PGC (https://www.med.unc.edu/pgc/results-and-downloads).

Se puede acceder a los datos a nivel individual a través de propuestas de análisis colaborativo al Grupo de Trabajo de Trastorno Bipolar del PGC (https://www.med.unc.edu/pgc/shared-methods/how-to/). Este estudio incluyó algunos conjuntos de datos disponibles públicamente a los que se accedió a través de dbGaP (paquete de PGC phs001254.v1.p1) y el panel de referencia de Haplotype Reference Consortium v1.0 (http://www.haplotype reference-consortium.org/home). Bases de datos utilizadas: Base de datos de interacción fármaco-gen DGIdb v.2 (https://www.dgidb.org); Base de datos de detección de drogas psicoactivas Ki DB (https://pdsp.unc.edu/databases/kidb.php); DrugBank 5.0 (www.drugbank.ca); LDHub (http://ldsc.broadinstitute.org); FUMA (https://fuma.ctglab.nl).

Disponibilidad del

código Todo el software utilizado está disponible públicamente en las URL o referencias citadas.

Consorcios

HUNT All-In Psychiatry

Bendik S. Winsvold19,33, Eystein Stordal221,222, Gunnar Morken21,198, John-Anker Zwart18,19,33, Ole Kristian Drange21,22, Sigrid Børte17,18,19

Una lista completa de

los miembros del consorcio y afiliaciones aparece en la Nota Complementaria.

Conflicto de intereses

Machine Translated by Google

El estudio de asociación del genoma completo de más de 40 000 casos de trastorno bipolar proporciona nuevos conocimientos sobre la biología subyacente

Una lista completa de autores y afiliaciones aparece al final del artículo.

Abstracto

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental hereditaria con una etiología compleja. Realizamos un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) de 41 917 casos de BD y 371 549 controles de ascendencia europea, que identificó 64 loci genómicos asociados. Los alelos de riesgo de BD se enriquecieron en genes de vías de señalización sináptica y genes expresados en el cerebro, en particular aquellos con alta especificidad de expresión en neuronas de la corteza prefrontal y el hipocampo. Se encontró un enriquecimiento significativo de la señal en genes que codifican objetivos de antipsicóticos, bloqueadores de los canales de calcio, antiepilépticos y anestésicos. La integración de los datos de eQTL implicó a 15 genes fuertemente vinculados a BD a través de la expresión génica, que codifican objetivos farmacológicos como HTR6, MCHR1, DCLK3 y FURIN. Los análisis de los subtipos de BD indicaron una correlación genética alta pero imperfecta entre BD tipo I y II e identificaron loci asociados adicionales. Juntos, estos resultados mejoran nuestra comprensión de la etiología biológica de BD, identifican nuevas pistas terapéuticas y priorizan genes para estudios de seguimiento funcional.

TE Thorgeirsson, S. Steinberg, H. Stefansson y K. Stefansson son empleados de deCODE Genetics/Amgen. Múltiples autores adicionales trabajan para compañías farmacéuticas o biotecnológicas de manera directamente análoga a los coautores y colaboradores académicos. AH Young ha impartido conferencias pagadas y consejos asesores para las siguientes empresas con medicamentos utilizados en trastornos afectivos y relacionados: Astrazenaca, Eli Lilly, Lundbeck, Sunovion, Servier, Livanova, Janssen,

Allegan, Bionomics, Sumitomo Dainippon Pharma. Ah

Young fue investigador principal del estudio Embolden (Astra Zeneca), el estudio de neuroplasticidad BCI y el estudio Aripiprazole Mania. También investigador de Janssen, Lundbeck, Livanova, Compass. J. Nurnberger es investigador de Janssen. PF Sullivan informa los siguientes intereses financieros potencialmente competitivos: Lundbeck (comité asesor), Pfizer (miembro de la Junta Asesora Científica) y Roche (beneficiario de la subvención, reembolso del orador). G. Breen informa honorarios de consultoría y oradores de Eli Lilly e Illumina y financiamiento de subvenciones de Eli Lilly. M. Landén ha recibido pagos por conferencias de Lundbeck. OA Andreassen ha recibido honorarios por conferencias de Lundbeck. J.Antoni Ramos-Quiroga formó parte de la mesa de ponentes y/o actuó como consultor de Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Lundbeck, Almirall, Braingaze, Sincrolab y Rubió en los últimos 5 años. También recibió premios de viaje (billetes de avión + hotel) por participar en encuentros psiquiátricos de Janssen-Cilag, Rubió, Shire y Eli-Lilly. El Departamento de Psiquiatría que preside ha recibido en los últimos 5 años apoyo educativo y de investigación irrestricto de las siguientes empresas: Eli-Lilly, Lundbeck, Janssen Cilag, Actelion, Shire, Ferrer, Oryzon, Roche, Psious y Rubió. El Dr. E. Vieta ha recibido becas y se ha desempeñado como consultor, asesor o ponente de CME para las siguientes entidades: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Farmindustria, Ferrer, Forest Research Institute , Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, SAGE, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Fundación Cerebro y Comportamiento, Generalitat de Catalunya (AGAUR y PERIS), la Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (AES y CIBERSAM), el Séptimo Programa Marco Europeo y Horizonte 2020, y el Stanley Medical Research Institute. T. Elvsåshagen ha recibido pagos por conferencias de Lundbeck. S. Kittel-Schneider recibió honorarios de autor y consultor de Medice Arzneimittel Pütter GmbH y Shire/Takeda.

El Prof. Serretti es o ha sido consultor/conferencista de: Abbott, Abbvie, Angelini, Astra Zeneca, Clinical Data, Boheringer, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Innovapharma, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Naurex, Pfizer, Polifarma, Sanofi , Servier. jr

DePaulo se desempeñó como consultor no remunerado de Myriad – Neuroscience (anteriormente Assurex Health) en 2017 y 2019 y posee acciones en CVS Health. HR Kranzler se desempeña como miembro del consejo asesor de Dicerna Pharmaceuticals, es miembro de la Iniciativa de ensayos clínicos sobre alcohol de la Sociedad Estadounidense de Psicofarmacología Clínica, que fue patrocinada en los últimos tres años por AbbVie, Alkermes, Amygdala Neurosciences, Arbor Pharmaceuticals, Ethypharm, Indivior, Lilly, Lundbeck, Otsuka y Pfizer. Se nombra a HRK como inventor en la solicitud de patente PCT n.° 15/878,640 titulada: "Dosificación de agonistas opioides guiada por el genotipo", presentada el 24 de enero de 2018. ALM y CL son empleados de Indivior, Inc. AA era un empleado de Indivior, Inc. .en el momento en que se realizó el trabajo.

Todos los demás autores no declaran intereses financieros ni posibles conflictos de intereses.

Machine Translated by Google

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno mental complejo caracterizado por episodios recurrentes de (hipo)manía y depresión. Es una afección común que afecta a entre 40 y 50 millones de personas en todo el mundo1 . Esto, combinado con el inicio típico en la edad adulta joven, un curso a menudo crónico y un mayor riesgo de suicidio2 y una causa , hacer de BD un importante problema de salud pública importante de discapacidad global1 . Clínicamente, el TB se clasifica en dos subtipos principales: trastorno bipolar I, en el que típicamente se alternan episodios maníacos con episodios depresivos, y trastorno bipolar II, caracterizado por la aparición de al menos un episodio hipomaníaco y uno depresivo3 . Estos subtipos tienen una prevalencia de por vida de ~1% cada uno en la población4,5 .

Los estudios de genética familiar y molecular proporcionan evidencia convincente de que el TB es un trastorno multifactorial, con factores genéticos y ambientales que contribuyen a su desarrollo6 . Sobre la base de estudios de gemelos y familias, la heredabilidad de BD se estima en 60–85%7,8 . Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS)9–23 han dado lugar a valiosos conocimientos sobre la etiología genética del BD. El mayor estudio de este tipo ha sido realizado por el Psychiatric Genomics Consortium (PGC), en el que se analizaron datos de SNP de todo el genoma de 29 764 pacientes con BD y 169 118 controles y se identificaron 30 loci significativos de todo el genoma (PGC2)24. La estimación de la heredabilidad basada en SNP (^{2} SNP) utilizando los mismos datos sugirió que las variantes genéticas comunes en todo el genoma explican ~20% de la variación fenotípica de BD24 . Las puntuaciones de riesgo poligénico generadas a partir de los resultados de este estudio explicaron ~4 % de la variación fenotípica en muestras independientes. En todo el genoma, las asociaciones genéticas con BD convergieron en vías biológicas específicas, incluida la regulación de la secreción de insulina25,26, la , señalización endocannabinoide retrógrada24, la señalización del receptor de glutamato27 y la actividad de los canales de calcio9 .

A pesar de este considerable progreso, solo se ha identificado una fracción de la etiología genética del TB, y aún se desconocen los mecanismos biológicos específicos que subyacen al desarrollo del trastorno. En el presente estudio, informamos los resultados del tercer metanálisis GWAS del Grupo de Trabajo de Trastorno Bipolar de PGC, que comprende 41 917 personas con BD y 371 549 controles. Estos resultados confirman y amplían muchos hallazgos informados anteriormente, identifican nuevas pistas terapéuticas y priorizan genes para estudios de seguimiento funcional28,29. Por lo tanto, nuestros resultados iluminan aún más la etiología biológica de BD.

Resultados

resultados GWAS.

Realizamos un metanálisis de GWAS de 57 cohortes de BD recopiladas en Europa, América del Norte y Australia (Tabla complementaria 1), con un total de 41 917 casos de BD y 371 549 controles de ascendencia europea (efectivo = 401 962, consulte Métodos en línea). Para 52 cohortes, los datos de genotipo y fenotipo a nivel individual se compartieron con el PGC y los casos cumplieron con los criterios de consenso internacional (DSM-IV, ICD-9 o ICD-10) para BD de por vida, establecidos mediante entrevistas de diagnóstico estructuradas, listas de verificación administradas por médicos o médicos. revisión de registros. Se recibieron estadísticas de resumen de BD GWAS para cinco cohortes externas (iPSYCH30, deCODE genetics31, Estonian Biobank32, Trøndelag Health Study (HUNT)33 y UK Biobank34), en las que la mayoría de los casos se determinaron mediante códigos ICD. El metanálisis GWAS identificó 64

Nat Genet . Manuscrito del autor; disponible en PMC 2021 17 de noviembre.

Machine Translated by Google

loci independientes asociados con BD en el significado de todo el genoma (Tabla 1 PAG< 5 × 10−8) (Fig. 1, y Tabla complementaria 2). Utilizando la regresión de puntuación de LD (LDSC)35, el SNP = 5,1 × 10−132) de que el BD era del 18,6 % (se = 0,008, = 5,0 × 10−132) PAGen la escala de responsabilidad, se estimó 2 %. , y 15,6 % (se = 0,006, asumiendo una prevalencia poblacional del 1 % (Tabla de BD en la población del complementaria 3). El factor de inflación genómica (λGC) fue 1,38 y la intersección de la regresión de la puntuación LD (LDSC) fue 1,04 (se = 0,01, = 2,5 × 10−4) (Fig. 1 complementaria). Si bien el intercepto se ha PAGutilizado con frecuencia como un indicador de confusión de la estratificación de la población, puede elevarse por encima de 1 con un mayor tamaño de muestra y heredabilidad. (estadísticas chi-cuadrado de media de asociación - 1), que no está sujeta a estas limitaciones, fue 0,06 (se = 0,02), lo que indica que la mayoría de la inflación de las estadísticas de la prueba GWAS se debió a la poligenicidad35,36 . -los loci significativos, 33 son descubrimientos novedosos (es decir, loci que no se superponen con ningún locus informado previamente como significativo en todo el genoma para BD).

Los nuevos loci incluyen el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los loci que previamente alcanzaron una significancia en todo el genoma para otros trastornos psiquiátricos, incluidos 10 para la esquizofrenia, 4 para la depresión mayor y 3 para los trastornos psiquiátricos de inicio en la infancia o el consumo problemático de alcohol (Tabla 1).

Análisis de enriquecimiento.

Los análisis de todo el genoma con MAGMA37 indicaron un enriquecimiento significativo de las asociaciones de BD en 161 genes (Tabla complementaria 4) y 4 conjuntos de genes relacionados con la señalización sináptica (Tabla complementaria 5). La señal de asociación de BD se enriqueció entre genes expresados en diferentes tejidos cerebrales (Tabla complementaria 6), especialmente genes con alta especificidad de expresión génica en neuronas (tanto excitatorias como inhibidoras) frente a otros tipos de células, dentro de regiones cerebrales corticales y subcorticales en ratones (Complementario Figura 2)38. En muestras de cerebro humano, también se observó un enriquecimiento de la señal en las neuronas piramidales del hipocampo y las interneuronas de la corteza prefrontal y el hipocampo, en comparación con otros tipos de células (Fig. 2 complementaria).

En un análisis de conjunto de genes de los objetivos de fármacos individuales (de la base de datos de interacción fármaco-gen DGIdb v.239 y la base de datos de detección de drogas psicoactivas Ki DB40), los objetivos de los bloqueadores de los canales de calcio mibefradil y nisoldipina se enriquecieron significativamente (Tabla complementaria 7). Al agrupar los fármacos según sus clases de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)41, hubo un enriquecimiento significativo en los objetivos de cuatro amplias clases de fármacos (Tabla complementaria 8): psicolépticos (fármacos con un efecto calmante sobre el comportamiento) (especialmente hipnóticos y sedantes, antipsicóticos y ansiolíticos), bloqueadores de los canales de calcio, antiepilépticos y anestésicos (generales) (Tabla complementaria 8).

Análisis integrativos eQTL.

Realizamos un estudio de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) utilizando datos de FUSION42 y eQTL del Consorcio PsychENCODE (1321 muestras de cerebro)43. Los alelos asociados con BD influyeron significativamente en la expresión de 77 genes en el cerebro (Tabla complementaria 9 y Figura complementaria 3). Estos genes abarcaban 40 regiones distintas. Realizamos un mapeo fino de TWAS usando FOCUS44 para modelar la correlación entre las señales de TWAS y priorizar los genes causales más probables en cada región. Dentro del conjunto creíble al 90 %, FOCUS

Machine Translated by Google

priorizó 22 genes con una probabilidad de inclusión posterior (PIP)> 0.9 (que abarca 20 regiones distintas) y 32 genes con un PIP> 0.7 (29 regiones distintas) (Tabla complementaria 10).

Usamos aleatorización mendeliana basada en datos resumidos (SMR)45,46 para identificar relaciones causales putativas entre SNP y BD a través de la expresión génica al integrar los resultados de BD GWAS con estadísticas resumidas de eQTL cerebrales del Consorcio PsychENCODE43 y estadísticas resumidas de eQTL en sangre del Consorcio eQTLGen (31.684 muestras de sangre entera)47. Los resultados de eQTLGen representan el estudio eQTL más grande existente y proporcionan datos eQTL independientes. De los 32 genes finamente mapeados con PIP > 0.7, 15 se asociaron significativamente con BD en los análisis de SMR y pasaron la prueba HEIDI (heterogeneidad en instrumentos dependientes)45,46, lo que sugiere que su efecto sobre BD está mediado por la expresión génica en el cerebro y/o sangre (Tabla complementaria 11). Los genes ubicados en loci significativos en todo el genoma están etiquetados en la Figura 1. Estos genes significativos incluidos HTR6, DCLK3, HAPLN4 y PACSIN2 .

locus MHC.

Las variantes dentro y distales al locus del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se asociaron con BD en un significado de todo el genoma. El SNP más asociado fue rs13195402, 3.2 Mb distal a cualquier gen o los genes HLA del componente 4 (C4) del complemento (Fig. 4 complementaria). La imputación de alelos C4 utilizando datos de SNP no descubrió ninguna asociación entre las cinco formas estructurales más comunes del locus C4A/C4B (BS, AL, AL-BS, AL-BL y AL-AL) y BD, ya sea antes o después del acondicionamiento en rs13195402 (Fig. 5 complementaria). Si bien la expresión predicha genéticamente C4A inicialmente mostró una asociación débil con BD, esta asociación no fue significativa después de controlar rs13195402 (Fig. 6 complementaria).

Scoring de riesgo poligénico.

El rendimiento de las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) basado en estos resultados de GWAS se evaluó excluyendo cohortes a su vez del metanálisis para crear muestras de prueba independientes. PRS explicó ~4,57 % de la variación fenotípica en BD en la escala de responsabilidad PAT valor de R2 a PAT (en GWAS T) < 0,1, prevalencia de BD en la población 2 %), según la media ponderada través del umbral (cohortes (Fig. 2 y Tabla complementaria 12). Esto corresponde a un área media ponderada bajo la curva (AUC) del 65 %. Los resultados por cohorte y por ola de reclutamiento al PGC se encuentran en las Tablas complementarias 12 y 13 y la Figura PAT T <0.1, complementaria 7. En los individuos en el 10 % superior de BD PRS tenían una razón de probabilidades de 3,5 (IC del 95 %: 1,7 a 7,3) de verse afectado por el trastorno en comparación con las personas del decil medio (basado en la OR media ponderada de las cohortes de PGC) y una razón de probabilidades de 9,3 (IC del 95 %: 1,7 a 49.3) en comparación con individuos en el decil más bajo. La generalización de PRS de este metanálisis se examinó en varias cohortes no europeas. PRS explicó hasta el 2.3% y el 1.9% de la varianza en BD en dos muestras de Asia oriental, y el 1.2% y 0.4% en dos muestras mixtas de afroamericanos (Fig. 2 y Tabla complementaria 14) La varianza explicada por el PRS aumentó en cada cohorte con un tamaño de muestra creciente de la muestra de descubrimiento europeo PGC BD (Fig. 8 complementaria y Tabla complementaria 14).

Machine Translated by Google

Arquitectura genética de BD y otros rasgos.

La correlación genética de todo el genoma (r_g) de BD con una variedad de enfermedades y rasgos se evaluó en LD Hub48. Después de la corrección de múltiples pruebas, BD mostró significativa r_g con 16 rasgos entre 255 probados de GWAS publicados (Tabla complementaria 15). La correlación genética fue positiva con todos los trastornos psiquiátricos evaluados, particularmente la esquizofrenia (r_g = 0,68) y depresión mayor (g r = 0.44), y en menor grado anorexia, atención trastorno por déficit/hiperactividad y el trastorno del espectro autista (r_g ≈ 0,2). Encontramos evidencia positivo $r_{_}$ de entre BD e iniciación al tabaquismo, cigarrillos por día, consumo problemático de alcohol, y bebidas por semana (Fig. 3). El BD también se correlacionó genéticamente de forma positiva con medidas de calidad del sueño (somnolencia diurna , insomnio, duración del sueño) (Fig. 3). Entre 514 rasgos medidos en la población general del Biobanco del Reino Unido, hubo una diferencia significativa entre BD g y muchos rasgos o síntomas psiquiátricos relevantes, insatisfacción con las relaciones interpersonales, peor calificación general de salud, y sentimientos de soledad o aislamiento (Tabla complementaria 16).

Se aplicaron modelos bivariados de mezcla gaussiana a las estadísticas de resumen de GWAS para BD y otros rasgos complejos usando la herramienta MiXeR49,50 para estimar el número de variantes que influyen en cada rasgo que r^2 explica el 90 % de SNP y su superposición entre rasgos. MiXeR estimó que aproximadamente 8,6 k (se = 0,2 k) de variantes influyen en el BD, que es similar a la estimación para la esquizofrenia (9,7 k, se = 0,2 k) y algo inferior a la de la depresión mayor (12,3 k, se = 0,6 k) (Tabla complementaria 17 y Figura complementaria 9). Al considerar el número de loci compartidos como una proporción de la poligenicidad total de cada rasgo, también se estimó que la gran mayoría de los loci que influyen en el BD influyen en la depresión mayor (97 %) y la esquizofrenia (96 %) (Tabla complementaria 17 y Figura complementaria 2). 9). Curiosamente, dentro de estos componentes compartidos, las variantes que influyeron tanto en el BD como en la esquizofrenia tuvieron una alta concordancia en la dirección del efecto (80 %, se = 2 %), mientras que la porción de variantes concordantes entre BD y MDD fue solo del 69 % (se = 1 %) (Cuadro complementario 17).

Relaciones genéticas y causales entre TB y factores de riesgo modificables.

Se investigaron en detalle diez rasgos asociados con BD de estudios clínicos y epidemiológicos para determinar las relaciones genéticas y potencialmente causales con BD a través de LDSC35, aleatorización mendeliana basada en estadísticas resumidas generalizadas (GSMR)51 y modelado de mezcla gaussiana bivariada49. El TB se ha relacionado fuertemente con trastornos del sueño52, consumo de alcohol53 y tabaquismo54, mayor nivel educativo55,56 e inestabilidad del estado de ánimo57. La mayoría de estos rasgos tenían correlaciones genéticas $r_{_}$ = −0,05–0,35) (fig. 3). modestas pero significativas con BD (Al examinar los efectos de estos rasgos en BD a través de GSMR, la iniciación al tabaquismo se asoció con BD, lo que corresponde a un OR de 1,49 (IC del 95 %: 1,38– 1,61) para desarrollar el trastorno (= 1.74 × 10−22) (Fig. 3). Al probar el efecto de BD en los rasgos, BD se asoció significativamente con una probabilidad reducida de ser una persona mañanera y un mayor número ^{PAG} < 1,47 × 10−3) (fig. 3). Las relaciones bidireccionales positivas fueron de bebidas por semana (identificado entre BD y mayor duración del sueño, consumo problemático de alcohol, logro educativo (EA) e inestabilidad del estado de ánimo (Fig. 3).En particular, las variables instrumentales para la inestabilidad del estado de ánimo se seleccionaron de un GWAS realizado en la población general, excluyendo

Machine Translated by Google

personas con trastornos psiquiátricos58. Para todas las relaciones BD-rasgo antes mencionadas, las estimaciones del tamaño del efecto de GSMR fueron consistentes con las calculadas usando el método de regresión ponderada de varianza inversa, y no hubo evidencia de sesgo de la pleiotropía horizontal. Los resultados completos de MR se encuentran en las Tablas complementarias 18 y 19. El modelado de mezcla gaussiana bivariada utilizando MiXeR indicó grandes proporciones de variantes que influyen tanto en BD como en todos los demás rasgos probados, en particular el nivel educativo, donde se estimó que aproximadamente el 98% de las variantes que influyen en BD también influyen en EA. Si bien los cigarrillos por día eran un rasgo de interés, MiXeR no pudo modelar estos datos debido a la baja poligenicidad y heredabilidad, y el efecto de los cigarrillos por día en BD fue inconsistente entre los métodos de MR, lo que sugiere una violación de los supuestos de MR (Tablas complementarias 18–20).

subtipos de BD.

Realizamos metanálisis GWAS de trastorno bipolar I (BD I) (25 060 casos, 449 978 controles) y trastorno bipolar II (BD II) (6781 casos, 364 075 controles). El análisis BD I identificó 44 loci significativos en todo el genoma, 31 de los cuales se superpusieron con loci significativos en todo el genoma del BD GWAS principal (Tabla 1 y Tabla complementaria 21). Los 13 loci restantes significativos en todo el genoma para BD I tenían GWAS. Se identificó un locus PAG< 4,0 × 10−5 en la BD principal significativo en todo el genoma en el metanálisis de GWAS de < 1,1 × 10−4 en el GWAS principal de PAG BD (Tabla complementaria 21). El BD II y tenía un =2 Las estimaciones en la escala de responsabilidad para BD I y BD II fueron 20,9 % (se PAG= 1,0 × 0,009, SNP 10−111) y 11,6 % (se PAG 0,01, = 3,9 × 10−15), respectivamente, suponiendo una prevalencia del 1 % en la población de cada uno. subtipo Estos valores de heredabilidad son entre PAGsignificativamente diferentes de cada = 2.4 × 10−25, block jackknife). La correlación genética BD I y BD II otro (fue PAG = 2,88 × 10−54), que es significativamente diferente de 1 (PAG= 1,6 × 0,85 (se = 0,05, 10−3). La correlación genética de BD I con r_ = 0.66, se = 0.02) fue mayor esquizofrenia (que la r_ = 0,54, se = 0,05), mientras que la depresión mayor fue más fuerte de BD II (correlacionada genéticamente_ = 0,66, se = 0,05) que con BD I (r_ = 0,34, se = con BD II (0,03) (Tabla complementaria 22).

Discusión

En un GWAS de 41.917 casos de BD, identificamos 64 loci genómicos asociados, 33 de los cuales son nuevos descubrimientos. Con un aumento de 1,5 veces en el tamaño de muestra efectivo en comparación con PGC2 BD GWAS, este estudio duplicó con creces el número de loci asociados, lo que representa un punto de inflexión en la tasa de descubrimiento de variantes de riesgo. Observamos una replicación consistente de loci BD conocidos, incluidos 28/30 loci del PGC2 GWAS24 y varios implicados por otros BD GWAS15,16,17, incluido un estudio de casos de Asia oriental59 .

Los 33 nuevos loci descubiertos aquí abarcan genes de relevancia biológica esperada para BD, como los canales iónicos. CACNB2 y KCNB1 . Entre los 64 loci BD, 17 se han implicado previamente en GWAS de la esquizofrenia60 y siete en GWAS de la depresión mayor61, lo que representa la primera superposición de loci significativos en todo el genoma entre los trastornos del estado de ánimo. Para estos loci significativos en todo el genoma compartidos entre trastornos, 17/17 y 5/7 de los SNP del índice BD tuvieron la misma dirección de efecto sobre la esquizofrenia y los principales

Machine Translated by Google

depresión, respectivamente (Tabla complementaria 23). De manera más general, 50/64 y 62/64 loci BD tuvieron una dirección consistente del efecto sobre la depresión mayor y la esquizofrenia, gaussiana bivariada considerablemente PAG respectivamente, <1 × 10−5, prueba binomial). Mezcla mayor que el azar (el modelado estimó que en todo el genoma, casi todas las variantes que influyen en el BD también influyen en la esquizofrenia y la depresión mayor, aunque con efectos variables62. Los SNP en y alrededor del locus MHC alcanzaron significación en todo el genoma para el BD por primera vez). tiempo. Sin embargo, a diferencia de la esquizofrenia, no encontramos influencia de alelos estructurales o expresión génica63. Más bien, la asociación fue impulsada por la variación fuera del locus MHC clásico, siendo el índice SNP (rs13195402) una variante sin sentido en el BTN2A1 , un cerebro gen64 expresado que codifica una proteína de membrana plasmática. C4

La correlación genética de TB con otros trastornos psiquiátricos fue consistente con informes previos65,66. Nuestros resultados también corroboran la evidencia genética y clínica previa de asociaciones entre el TB y los trastornos del sueño67, el consumo problemático de alcohol68 y el tabaquismo69. Si bien las correlaciones genéticas de todo el genoma con estos rasgos fueron modestas (-0.05-0.35), MiXeR estimó que, para todos los rasgos, más del 55% de las variantes que influyen en los rasgos también influyen en BD (Fig. 3). En conjunto, estos resultados apuntan a la biología compartida como una posible explicación de la alta prevalencia del uso de sustancias en BD. Sin embargo, al excluir las variantes genéticas asociadas con ambos rasgos, los análisis de MR sugirieron que fumar también es un factor de riesgo putativamente "causal" para BD, mientras que BD no tiene efecto sobre fumar, de acuerdo con un informe anterior70. (Usamos la palabra "causal" con precaución aquí ya que consideramos que MR es un análisis exploratorio para identificar factores de riesgo potencialmente modificables que justifican investigaciones más detalladas para comprender su compleja relación con BD). En contraste, MR indicó que BD tenía "bidireccional". relaciones causales con el consumo problemático de alcohol, la mayor duración del sueño y la inestabilidad del estado de ánimo. Los conocimientos sobre la relación de tales correlatos de comportamiento con BD pueden tener un impacto futuro en la toma de decisiones clínicas en la profilaxis o el manejo del trastorno. Un nivel educativo más alto se ha asociado previamente con TB en estudios epidemiológicos55,56, mientras que un nivel educativo más bajo se ha asociado con esquizofrenia y depresión mayor71,72. Aquí, el logro educativo tuvo un efecto positivo significativo sobre el riesgo de TB y vicev Curiosamente, MiXeR estimó que casi todas las variantes que influyen en BD también influyen en el logro educativo. La superposición genética sustancial observada entre BD y los otros fenotipos sugiere que es probable que muchas variantes influyan en múltiples fenotipos, que pueden diferenciarse por las distribuciones del tamaño del efecto específico del fenotipo entre las variantes de influencia compartidas. r = _

La integración de los datos de eQTL con nuestros resultados de GWAS arrojó 15 genes de alta confianza para los cuales hubo evidencia convergente de que su asociación con BD está mediada por la expresión génica. Entre estos HTR6 , que codifica un receptor de serotonina dirigido por se encontraban antipsicóticos y antidepresivos73, MCHR1 (receptor de la hormona concentradora de melanina y 1), que codifica una diana del antipsicótico haloperidol73. Notamos que, para estos dos genes, sus eQTL superiores tienen direcciones de efecto opuestas en la expresión génica en el cerebro y la sangre, posiblemente desempeñando un papel en la regulación génica específica del tejido que influye en BD74 . El BD se asoció con una disminución de la expresión de un gen con un papel en el desarrollo neurológico que ya ha sido objeto de experimentos de genómica funcional en células neuronales tras su asociación con la esquizofrenia en GWAS75. La asociación líder en nuestro GWAS furin

Machine Translated by Google

estaba en el TRAMO1 locus en el cromosoma 3, que previamente ha sido implicado en BD12,18,59. Aunque se sabe que los SNP asociados a BD en este locus regulan la expresión76, TRAMO1 nuestros análisis de eQTL respaldan una regulación más fuerte pero correlacionada de 43,77. DCLK3 , ubicados 87 kb aguas arriba también codifican proteínas farmacológicas (aunque no son dianas para TRAMO1 Ambos furín y DCLK3 ningún medicamento psiquiátrico actual)73,78. Estos resultados de eQTL proporcionan genes candidatos de BD prometedores para experimentos funcionales de seguimiento29 .
Si bien varios de estos se encuentran en loci significativos para todo el genoma, muchos no son el gen más cercano al SNP índice, lo que destaca el valor de investigar los mecanismos moleculares subyacentes para priorizar los genes causales más probables en los loci.

Las señales GWAS se enriquecieron en los objetivos genéticos de los agentes farmacológicos BD existentes, como los antipsicóticos, los estabilizadores del estado de ánimo y los antiepilépticos. Sin embargo, también se encontró enriquecimiento en los objetivos de los bloqueadores de los canales de calcio utilizados para tratar la hipertensión y los anestésicos dirigidos al receptor GABA (Tabla complementaria 8). Los antagonistas de los canales de calcio se han investigado durante mucho tiempo para el tratamiento de TB, sin convertirse en un enfoque terapéutico establecido, y hay evidencia de que algunos antiepilépticos tienen efectos inhibidores de los canales de calcio79,80. Estos resultados subrayan la oportunidad de reutilizar algunas clases de fármacos, en particular los antagonistas de los canales de calcio, como tratamientos potenciales para el BD81 .

Las asociaciones de BD se enriquecieron en conjuntos de genes que involucran partes neuronales y señalización sináptica. Se han descrito vías neuronales y sinápticas en GWAS de trastorno cruzado de múltiples trastornos psiquiátricos, incluido BD82–84. La desregulación de tales vías también ha sido sugerida por estudios funcionales y en animales previos85. El análisis de los datos de expresión génica de una sola célula reveló un enriquecimiento en genes con alta especificidad de expresión génica en neuronas (tanto excitatorias como inhibitorias) de muchas regiones del cerebro, en particular la corteza y el hipocampo. Estos hallazgos son similares a los informados en los datos GWAS de esquizofrenia86 y trastorno depresivo mayor38 .

PRS para BD explicó en promedio el 4,57 % de la variación fenotípica (escala de responsabilidad) en las cohortes europeas, aunque esto varió en diferentes oleadas de BD GWAS, desde el 6,6 % en las cohortes PGC1 hasta el 2,9 % en los estudios de biobancos externos (Fig. 7 y Tabla Suplementaria 12). Estos resultados están en R^2 línea con el SNP de BD por onda, que osciló entre el 24,6 % (se = 0,01) en PGC1 y el 11,9 % (se = 0,01) en estudios externos (Tabla complementaria 3). Cierta R^2 variabilidad en las estimaciones de SNP puede surgir de la inclusión de casos de biobancos de población, que pueden tener presentaciones clínicas más heterogéneas o enfermedades menos graves que los pacientes con TB determinados a través de las clínicas psiquiátricas de pacientes o ambulatorios y R2 . A lo largo de las oleadas de muestras comprobadas clínicamente dentro del R^2 hospitalizados PGC, SNP de PRS también varió, lo que probablemente refleja la heterogeneidad clínica y genética en el tipo de casos de BD comprobados; las cohortes de PGC1 consistieron principalmente, conocido por ser el más en casos de BD I9 heredables de los subtipos de BD11,24, mientras que las oleadas posteriores incluyeron más individuos con BD R^2 II24 En general, el SNP de BD calculado a partir de las estadísticas de resumen del metanálisis fue del 18% en la escala de responsabilidad, una de ~2 % en comparación con el PGC2 GWAS24, lo que puede deberse a la adición de cohortes con R^2 estimaciones de SNP más bajas y heterogeneidad entre las cohortes (Tabla complementaria 3). Sin embargo, a pesar de las diferencias en R^2 SNP de PRS por onda

Machine Translated by Google

la correlación genética de BD entre todas las oleadas fue alta (media ponderada de 0,03), lo $r_{_}$ = 0,94, se = que respalda nuestra justificación para combinar casos con diferentes subtipos de BD o verificación para aumentar el poder para el descubrimiento de variantes de riesgo. En los europeos, los individuos en el 10 % superior de PRS tenían un OR de 3,5 para BD, en comparación con los individuos con PRS promedio (decil medio), lo que se traduce en un riesgo absoluto modesto de padecer el trastorno a lo largo de la vida (7 % basado solo en PRS). Si bien las PRS son herramientas invaluables en entornos de investigación, las BD PRS actuales carecen de poder suficiente para separar a los individuos en categorías de riesgo clínicamente significativas y, por lo tanto, no tienen utilidad clínica en la actualidad87,88. La PRS de este metanálisis europeo de BD arroja valores de R2 más altos en muestras de ascendencia diversa que la PRS basada en cualquier GWAS de BD actualmente disponible dentro de la misma ascendencia59. Sin embargo, el rendimiento todavía está muy por detrás del de los europeos, con una varianza de ~2% explicada en muestras de Asia oriental y sustancialmente menor en muestras mezcladas de afroamericanos, probablemente debido a diferencias en las frecuencias de alelos y estructuras de LD, en consonancia con estudios previos89,90. Existe una necesidad apremiante de realizar más estudios y de mayor tamaño en otros grupos de ascendencia para garantizar que cualquier utilidad clínica futura sea ampliamente aplicable. Explotar las diferencias en la estructura de LD entre diversas muestras de ascendencia también ayudará en el mapeo fino de los loci de riesgo para BD.

Nuestros análisis confirmaron que BD es un trastorno altamente poligénico, con un estimado de 8,6 k variantes que explican el 90% de su^2 SNP . Por lo tanto, se espera que muchos más SNP que los identificados aquí den cuenta de la arquitectura variante común subyacente a BD. Este GWAS marca un punto de inflexión en el descubrimiento de variantes de riesgo y esperamos que, a partir de este momento, la adición de más muestras conduzca a un aumento espectacular de los hallazgos genéticos. Sin embargo, se han identificado menos loci significativos en todo el genoma en BD que en un GWAS de esquizofrenia de tamaño de muestra comparable60. Esto puede deberse a la heterogeneidad clínica y genética que existe en el TB.

Nuestro GWAS de los subtipos BD I y BD II identificó loci asociados adicionales. De acuerdo con hallazgos previos24, nuestro análisis mostró que los dos subtipos tenían una correlación genética alta pero imperfecta (esquizofrenia, $r_{_}$ = 0.85), y que BD I está más genéticamente correlacionado con mientras que el BD II tiene una correlación genética más fuerte con la depresión mayor. Los subtipos son lo suficientemente similares para justificar el análisis conjunto como BD, pero no son idénticos en su composición genética y, como tal, contribuye a la heterogeneidad genética de BD 91. Identificamos 13 loci que pasan la significación de todo el genoma para BD I, y uno para BD II, que no alcanzó significación en el BD GWAS principal, lo que ilustra aún más las diferencias genéticas parcialmente diferentes. composición de los dos subtipos.Comprender los componentes genéticos compartidos y distintos de los subtipos y síntomas de BD requiere esfuerzos detallados de fenotipado en grandes cohortes y es un área importante para futuras investigaciones de genética psiquiátrica.

En resumen, estos nuevos datos avanzan en nuestra comprensión de la etiología biológica de BD y priorizan un conjunto de genes candidatos para experimentos de seguimiento funcional. Varias líneas de evidencia convergen en la participación de la señalización de los canales de calcio, proporcionando una vía prometedora para el desarrollo terapéutico futuro.

Machine Translated by Google

Métodos

Descripción de la muestra.

La muestra del metanálisis comprende 57 cohortes recopiladas en Europa, América del Norte y Australia, con un total de 41 917 casos de BD y 371 549 controles de ascendencia europea (Tabla complementaria 1). El total efectivo, equivalente a igual número de casos y controles en cada cohorte (4* casos* controles/(controles)), es 101.962. Para 52 cohortes, los datos de genotipo y fenotipo a nivel individual se compartieron con el PGC. Se han agregado cohortes al PGC en cinco oleadas (PGC19 , PGC224, PGC PsychChip, PGC3 y External Studies); Se incluyeron todas las cohortes de PGC BD GWAS anteriores. La fuente y los criterios de inclusión/ exclusión de casos y controles para cada cohorte se describen en el

Nota complementaria. Se requería que los casos cumplieran con los criterios de consenso internacional (DSM-IV, ICD-9 o ICD-10) para un diagnóstico de por vida de TB, establecido utilizando instrumentos de diagnóstico estructurados a partir de evaluaciones realizadas por entrevistadores capacitados, listas de verificación administradas por médicos o revisión de registros médicos. En la mayoría de las cohortes, los controles fueron evaluados por la ausencia de trastornos psiquiátricos de por vida y seleccionados aleatoriamente de la población. Para cinco cohortes (iPSYCH30, deCODE genetics31, Estonian Biobank32, Trøndelag Health Study (HUNT)33 y UK Biobank34), las estadísticas de resumen de GWAS para BD se compartieron con el PGC. En estas cohortes, los casos de TB se determinaron utilizando códigos ICD o autoinforme durante una entrevista de enfermería, y la mayoría de los controles fueron evaluados para detectar la ausencia de trastornos psiquiátricos a través de códigos ICD. Los análisis de seguimiento incluyeron cuatro cohortes de casos y controles de BD no europeas, dos de Asia oriental (Japón59 y Corea92) y dos cohortes afroamericanas mixtas22,93, lo que proporcionó un total de 5847 casos y 65 588 controles. Estos casos de BD se determinaron utilizando los criterios de consenso internacional (DSM-IV) 22,93 a través de entrevistas psiquiátricas (Nota complementaria).

Genotipado, control de calidad e imputación.

Para 52 cohortes internas del PGC, el genotipado se realizó siguiendo los protocolos locales y los genotipos se llamaron utilizando software de llamada de genotipo estándar de fuentes comerciales (Affymetrix e Illumina). Posteriormente, el control de calidad estandarizado, la imputación y los análisis estadísticos se realizaron de forma centralizada utilizando RICOPILI (Rapid Imputation for COnsortias PIpeLIne) (versión 2018_Nov_23.001)94, por separado para cada cohorte. Brevemente, los parámetros de control de calidad para retener SNP y sujetos fueron: ausencia de SNP < 0,05 (antes de la extracción de la muestra), ausencia de sujetos < 0,02, desviación de heterocigosidad autosómica (Fhet < 0,2), ausencia de SNP < 0,02 (después de la extracción de la muestra), diferencia en SNP Falta entre casos y controles < 0,02, equilibrio de SNP Hardy-Weinberg (casos psiquiátricos y se excluyó el uso de identidad por descendencia y uno de cada par de individuos relacionados (pi_hat > 0,2). Los componentes principales (PC) se generaron utilizando SNP genotipados en cada cohorte por separado usando EIGENSTRAT v6.1.495. Basado en la inspección visual de las parcelas PAG> 10 × 10−10 en > 10 × de PC para cada conjunto de PAG10−6 en controles). La relación se calculó entre cohortes datos (que eran todos de ascendencia europea según el autoinforme/datos clínicos), excluimos las muestras para obtener conjuntos de datos más claramente homogéneos. La imputación del genotipo se realizó usando el enfoque paso a paso de prefase/imputación implementado en Eagle v2.3.596 y Minimac 397 para el panel de referencia del Haplotype Reference Consortium (HRC) v1.098 Los datos sobre el cromosoma X estaban disponibles para 50 cohortes internas del PGC y

Machine Translated by Google

una cohorte externa (HUNT), y el cromosoma X se imputó al panel de referencia HRC en hombres y mujeres por separado dentro de cada cohorte. Las cinco cohortes externas fueron procesadas por los equipos de investigación colaboradores utilizando procedimientos comparables e imputadas al HRC o a un panel de referencia personalizado, según corresponda. Los detalles completos del genotipado, el control de calidad y la imputación para cada una de estas cohortes están disponibles en la Nota complementaria.

Individuos idénticos entre las cohortes de PGC y el Biobanco de Estonia y el Biobanco del Reino Unido las cohortes se detectaron utilizando sumas de verificación basadas en genotipos (https://personal.broadinstitute.org/sripke/share_links/zpXkV8INxUg9bayDpLToG4g58TMtjN_PGC_SCZ_w3.0718d.76) y se eliminaron de las cohortes de PGC.

Estudio de asociación del genoma completo.

Para las cohortes de PGC, los GWAS se realizaron dentro de cada cohorte utilizando un modelo de regresión logística aditiva en PLINK v1.9099, covariando para las PC 1–5 y cualquier otra según sea necesario.

Se realizaron análisis de asociación del cromosoma X en machos y hembras por separado usando los mismos procedimientos, con los machos codificados como 0 o 2 para 0 o 1 copias del alelo de referencia. Los resultados de hombres y mujeres luego se meta-analizaron dentro de cada cohorte. Para cohortes externas, los equipos de investigación colaboradores realizaron GWAS utilizando procedimientos comparables (Nota complementaria). Para controlar la inflación de las estadísticas de prueba en los SNP con baja frecuencia de alelos menores (MAF) en cohortes pequeñas, los SNP se retuvieron solo si la MAF de la cohorte era > 1 % y el recuento de alelos menores era > 10 en los casos o en los controles (el que tuviera menor). No hubo evidencia de artefactos de estratificación o inflación no controlada de las estadísticas de prueba en los resultados de ninguna cohorte (λGC = 0.97–1.05) (Tabla complementaria 1). Se realizó un metanálisis de las estadísticas resumidas de GWAS utilizando un modelo de efectos fijos ponderado de varianza inversa en METAL (versión 2011-03-25)100 en 57 cohortes para los autosomas (41 917 casos de BD y 371 549 controles) y 51 cohortes para el cromosoma X (35.691 casos de TB y 96.731 controles). Un locus significativo en todo el genoma se definió como la región alrededor de un SNP con

PAG< 5 × 10−8, con desequilibrio de ligamiento (LD) r^2 > 0,1, dentro de una ventana de 3000 kilobases (kb). Los diagramas de asociación regional y los diagramas de bosque del índice SNP para todos los loci significativos de todo el genoma se presentan en los Datos complementarios 1 y 2, respectivamente.

Superposición de loci con otros trastornos psiquiátricos.

Se evaluó la superposición de loci significativos en todo el genoma para BD con loci significativos en todo el genoma para otros trastornos psiquiátricos, utilizando los resultados GWAS más grandes disponibles para depresión mayor61, esquizofrenia60, trastorno por déficit de atención/hiperactividad101, trastorno de estrés postraumático102, trastorno de ansiedad a lo largo de la vida103 , síndrome de Tourette síndrome104, anorexia nerviosa105, trastorno por consumo de alcohol o consumo problemático de alcohol68 , trastorno del espectro autista106, trastornos del estado de ánimo91 y el trastorno cruzado GWAS del Psychiatric Genomics Consortium66 . Los límites de los loci significativos de todo el genoma se calcularon en las publicaciones originales. La superposición de loci se calculó utilizando bedtools v2.29.2107 .

Análisis de enriquecimiento.

PAGlos valores que cuantifican el grado de asociación de genes y conjuntos de genes con BD se calcularon utilizando MAGMA v1.0837, implementado en FUMA v1.3.6a64,108. Pruebas basadas en genes -valor umbral = genes (se probaron un total corregido por Bonferroni de 11 858 PAG2,55 × 10−6). A se realizaron para 19 576 conjuntos de genes seleccionados, incluidos al menos 10 genes de MSigDB V7.0

Machine Translated by Google

para la asociación con BD (se realizaron pruebas de conjunto PAGvalor umbral = 4,22 × 10−6). de genes competitivos corregidos por Bonferroni para corregir el tamaño del gen, la densidad de variantes y LD dentro y entre genes. También se realizaron análisis de enriquecimiento de conjuntos de tejidos usando MAGMA implementado en FUMA, para probar el enriquecimiento de la señal de asociación en genes expresados en 54 tipos de tejido de GTEx V8 (corregido por Bonferroni × 10−4) 64,108 PAGvalor umbral = 9.26

.

Para los análisis de enriquecimiento de células individuales, se compilaron datos de secuencias de ARN de células individuales disponibles públicamente a partir de cinco estudios del cerebro humano y de ratón adulto86,109–112 . La expresión media de cada gen en cada tipo de célula se calculó a partir de los datos de expresión de una sola célula (si no se proporciona). Para el conjunto de datos de Zeisel109, usamos la expresión media en el nivel 4 (39 tipos de células de 19 regiones para el sistema nervioso del ratón). Para el conjunto de datos de Saunders110, calculamos la expresión media de las diferentes clases en cada una de las 9 regiones cerebrales diferentes muestreadas (88 tipos de células en total). Filtramos cualquier gen con nombres no únicos, genes que no se expresan en ningún tipo de célula, genes que no codifican proteínas y, para conjuntos de datos de ratones, genes que no tenían ortólogos 1: 1 curados por expertos entre ratones y humanos (Mouse Genome Informatics, The Jackson Laboratory, versión 22/11/2016, http://www.informatics.jax.org/downloads/reports/index.html#homology), resultando en 16.472 genes. Luego, la expresión génica se escaló a un total de 1 millón de UMI (identificadores moleculares únicos) (o transcripción por millón (TPM)) para cada tipo de célula/tejido. Utilizando un método previamente descrito38, se calculó una métrica de la especificidad de la expresión génica dividiendo la expresión de cada gen en cada tipo de célula por la expresión total de ese gen en todos los tipos de células, dando lugar a valores que oscilan entre 0 y 1 para cada gen (0 lo que significa que el gen no se expresa en ese tipo de célula y 1 que significa que toda la expresión del gen está en ese tipo de célula). Luego, seleccionamos el 10% de los genes más específicos para cada tipo de célula/tejido para el análisis de enriquecimiento. Se usó MAGMA v1.0837 para probar el enriquecimiento del conjunto de genes usando estadísticas de resumen de GWAS, covariando para el tamaño del gen, la densidad del gen, el tamaño medio de la muestra para los SNP probados por gen, el inverso de los recuentos de alelos menores por gen y el registro de estas métricas. Se excluyeron los SNP con una puntuación INFO < 0,6, con MAF < 1 % o con una razón de probabilidades estimada > 25 o inferior a 1/25, así como los SNP ubicados en la región MHC (chr6: 25–34 Mb). Establecimos una ventana de 35 kb aguas arriba a 10 kb aguas abajo de las coordenadas del gen para calcular las estadísticas de asociación a nivel de genes y utilizamos el panel de referencia europeo de la fase 3 del Proyecto 1000 Genomas como población de referencia113. Luego usamos MAGMA para probar si el 10 % de los genes más específicos (con una expresión de al menos 1 TPM o 1 UMI por millón) para cada tipo de célula/tejido estaban asociados ; representando un 5% falso con BD. PAGEl

Tasa de descubrimiento (FDR) a través de conjuntos de datos.

Se realizaron más análisis de conjuntos de genes restringidos a los genes objetivo de los fármacos, evaluando fármacos individuales y agrupando fármacos con acciones similares. Este enfoque ha sido descrito previamente41. Los análisis a nivel de genes y conjuntos de genes se realizaron en MAGMA v1.0837. Los límites genéticos se definieron utilizando datos de referencia de la compilación 37 del NCBI, disponibles en el sitio web de MAGMA (https://ctg.cncr.nl/software/magma), extendido 35 kb de subida y 10 kb de bajada para incluir regiones reguladoras fuera de la región transcrita. Las estadísticas de asociación a nivel de genes se definieron como el agregado de la media y el nivel de variante más bajo PAGvalor dentro del límite del gen, convertido a un Z -valor. Se definieron conjuntos de genes que comprende las dianas de cada fármaco en la base de datos Drug-Gene Interaction DGIdb v.239 y

Machine Translated by Google

en la base de datos de detección de drogas psicoactivas Ki DB40, ambos descargados en junio de 201641. Los análisis se realizaron utilizando análisis competitivos de conjuntos de genes en MAGMA. Los resultados del análisis del conjunto de fármacos se agruparon de acuerdo con la clase química terapéutica anatómica del fármaco41. Solo se analizaron las clases de fármacos con al menos 10 conjuntos de genes de fármacos válidos dentro de ellos. El análisis de la clase de fármaco se realizó mediante curvas de enriquecimiento. Todos los conjuntos de genes del fármaco se clasificaron según su asociación en el análisis del conjunto de fármacos y, a continuación, para una clase de fármaco dada, se dibujó una curva de enriquecimiento que anotó un "acierto" si el conjunto de genes del fármaco estaba dentro de la clase, o un "fallo" si no lo estaba. fuera de la clase. Se calculó el área bajo la curva, y se calculó un valor para esto como la prueba de Wilcoxon Mann-Whitney comparando conjuntos de genes de fármacos dentro de la clase con conjuntos de genes de fármacos fuera de la clase41. Las pruebas múltiples se controlaron utilizando un < fármacos y un umbral de significación corregido por Bonferroni 5,60 × 10−5 para el análisis de conjuntos de < de 7,93 × 10−4 para el análisis de clases de fármacos, lo que representa 893 conjuntos de fármacos y 63 clases de fármacos probados.

Análisis integrador eQTL.

Se realizó un estudio de asociación de todo el transcriptoma (TWAS) utilizando los pesos de expresión génica precalculados de los datos de PsychENCODE (1321 muestras de cerebro)43, disponibles en línea con el software FUSION42. Para los genes con una heredabilidad significativa de -SNP (13 435 genes), se usó el software FUSION (1 de octubre de 2019) para probar si los SNP que influyen en la expresión génica también están asociados con BD (umbral de valor corregido por Bonferroni < 3,72 × 10−6) . Para las regiones que incluyen un gen significativo para TWAS, el mapeo fino de TWAS de la región se llevó a cabo utilizando FOCUS (mapeo fino de conjuntos de genes causales, v0.6.10)44. Las regiones se definieron utilizando la matriz de correlación de los efectos previstos sobre la expresión génica en torno a los genes significativos de TWAS44. Se asignó una probabilidad de inclusión posterior (PIP) a cada gen por ser causal de la señal de asociación TWAS observada. Sobre la base del PIP de cada gen y un modelo nulo, en el que ningún gen de la región es causal de la señal TWAS, se calculó el conjunto de genes creíbles al 90 % para cada región44 .

Se aplicó la aleatorización mendeliana (SMR) (v1.03)45,46 basada en datos resumidos para investigar más a fondo las supuestas relaciones causales entre SNP y BD a través de la expresión génica. La SMR se realizó utilizando estadísticas de resumen eQTL de los consorcios eQTLGen (31 684 muestras de sangre)47 y PsychENCODE43 . El análisis SMR se limita a las transcripciones con al menos uno < 5 × 10−8) en cada conjunto de datos (15 610 en El umbral de significancia eQTLGen; 10 871 en -eQTL significativo (< 3,20 × 10−6 y PsychENCODE). El umbral de significancia corregido por Bonferroni fue < 4,60 × 10−6 para eQTLGen y PsychENCODE, respectivamente HEIDI = 0,046 mientras que para la prueba HEIDI (heterogeneidad en instrumentos dependientes) los resultados de TWAS y SMR indican una asociación entre BD y expresión génica, además, indica un papel causal directo o un efecto pleiotrópico de los SNP asociados una prueba HEIDI no significativa a BD en la expresión génica.

Imputación del componente 4 del complemento (C4).

Para investigar el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC; chr6:24–34 Mb en hg19), se imputaron los alelos de los genes del componente 4 del complemento ( ) en 47 cohortes de PGC para las que se pudo acceder a datos de genotipo a nivel individual, por un total de 32 749 casos de BD y 53 370 control S. El panel de referencia de imputación comprendía 2530 haplotipos de referencia de MHC SNP y C4A y C4B C4 alelos, generado utilizando una muestra de 1.265 individuos con enteros

Machine Translated by Google

datos de secuenciación del genoma, de la cohorte Genomic Psychiatry114. Brevemente, la imputación C4 como de una variante multialélica se realizó utilizando Beagle v4.1115,116, utilizando SNP de la región MHC que también estaban en el panel de referencia de haplotipos. Dentro de la canalización de Beagle, el panel de referencia primero se convirtió al formato bref. Utilizamos la herramienta conform-gt para realizar el cambio de cadena y el filtrado de SNP específicos para los que la cadena permaneció ambigua. Beagle se ejecutó con parámetros predeterminados con dos excepciones clave: usamos el mapa de recombinación GRCh37 PLINK y configuramos la salida para incluir la probabilidad del genotipo (es decir, el campo GP en VCF) para la estimación probabilística correcta aguas abajo de las dosis conjuntas. El resultado consistió en estimaciones de dosis para cada uno de los haplotipos estructurales comunes para cada individuo. Las cinco formas estructurales más comunes del lugar geométrico (BS, AL, AL-BS, AL-BL y AL-AL) podrían inferirse con una precisión razonablemente alta (generalmente 0,70 < r^2 < 1,00). La regresión los alelos se probaron para la asociación con BD en un conjunto logística imputada que incluía (i) términos para las dosis de los cinco haplotipos estructural más comunes (AL-BS, AL-BL, AL-AL, BS y AL), (ii) genotipo rs13195402 (principal SNP líder en el MHC) y (iii) PC según el GWAS. La expresión genéticamente regulada de alelos usando predicho a partir de la expresión un modelo previamente descrito63. Lo predicho fue imputada y se probó la asociación con BD en una regresión logística conjunta que incluía (i) expresión predicha, (ii) genotipo rs13195402 (principal SNP líder en el MHC) y (iii) PC según el GWAS.

C4A y C4B

C4

C4A/C4B

C4

C4A

C4A

Scoring de riesgo poligénico.

Se probó la PRS de nuestro metanálisis GWAS para determinar su asociación con BD en cohortes individuales, utilizando un GWAS de descubrimiento en el que la cohorte objetivo se dejó fuera del metanálisis. Brevemente, los resultados de GWAS de cada descubrimiento GWAS se podaron para LD utilizando el método de agrupación de valores informados en PLINK r^2 0.1 dentro de una ventana de 500 kb) basado v1.9099 (en la estructura LD del panel de referencia HRC98. Se seleccionaron subconjuntos de SNP de la T) resultados por debajo de nueve umbrales de valores cada vez más (5 × 10−8 , 1 × 10−4, 1 × 10−3 , liberales (0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1). Los conjuntos de alelos, ponderados por sus razones de probabilidades logarítmicas del descubrimiento GWAS, fueron se sumaron en PRS para cada individuo en los conjuntos de datos objetivo, usando PLINK v1.90 implementado a través de RICOPILI94, 99. Se probó la asociación de PRS con BD en el conjunto de datos objetivo usando regresión logística, covariando para PC según el GWAS en cada cohorte. probado en las cohortes externas por los equipos de investigación colaboradores utilizando procedimientos comparables La varianza explicada por el PRS (R2) se convirtió a la escala de responsabilidad para tener en cuenta la proporción de casos en cada conjunto de datos de destino, utilizando una prevalencia de población BD del 2% y 1% 117. Los valores de R2 promedio ponderados se calcularon utilizando el efectivo para cada cohorte. Las razones de probabilidad para BD para individuos en el decil superior de PRS en comparación con los del decil inferior y el decil medio se calcularon en los 52 conjuntos de datos internos del PGC. Para evaluar el rendimiento de ascendencia cruzada, se probó la PRS generada a partir de los resultados del metanálisis para determinar su asociación con BD utilizando métodos similares en una muestra japonesa59, una muestra coreana92 y dos muestras mixtas afroamericanas. Los detalles completos del control de calidad, la imputación y el análisis de estas muestras se encuentran en la Nota

Machine Translated by Google

Regresión de puntuación de LD.

Se utilizó la regresión de puntuación de LD (LDSC)35 para estimar el h^2 SNP de BD a partir del resumen de GWAS 2 estadísticas. SNP se convirtió a la escala de responsabilidad, utilizando una prevalencia de BD de por vida del 2% y 1%. Las correlaciones genéticas bivariadas de LDSC atribuibles a los SNP de todo el genoma (r_g) se estimaron con 255 enfermedades y rasgos humanos de GWAS publicados y 514 GWAS de fenotipos en el Biobanco del Reino Unido de LD Hub48. Ajustando por el número de rasgos corregido por Bonferroni P_{AG}-valor umbrales fueron P_{AG}probados, < 1.96 × 10−4y 1.73×10^{-5}, respectivamente.

Mezclador.

Aplicamos modelos de mezcla causal49,118 a las estadísticas de resumen de GWAS, utilizando MiXeR v1.3. MiXeR proporciona estimaciones univariadas de la proporción de SNP no nulos ("poligenicidad") y la variación de los tamaños del efecto de los SNP no nulos ("descubrimiento") en cada fenotipo. Para cada i, MiXeR univariante modela su efecto genético aditivo del alelo SNP, sustitución, β_i como una mezcla de puntos normales, $\beta_i = (1 - \pi_1) N(0, 0) + \pi_1 N(0, \sigma_\beta^2)$, dónde π_1 representa la proporción de SNP no nulos (`poligenicidad`) y σ_β^2 representa la variación de los tamaños del efecto de los SNP no nulos (`capacidad de descubrimiento`). Luego, para cada SNP, información de LD y frecuencias j, MiXeR incorpora alélicas para M = 9,997,231 SNP extraídos de 1000 datos de Fase 3 de Genomas para estimar la distribución de probabilidad esperada del estadístico de prueba con signo, $z_j = \delta_j + \sqrt{N} \sum_i H_i r_{ij} \beta_i + \varepsilon_j$, de i-ésimo SNP, dónde N es el tamaño de la muestra, H_i indica heterocigosidad r_{ij} indica correlación alélica entre i-ésimo y j-ésimo SNP, y $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma_0^2)$ es la varianza residual. Además, los tres parámetros, $\pi_1, \sigma_\beta^2, \sigma_0^2$ se montan por directo maximización de la función de verosimilitud. La optimización se basa en un conjunto de aproximadamente 600 000 SNP, obtenido al seleccionar un conjunto aleatorio de 2 000 000 SNP con una frecuencia del alelo menor del 5 % o superior, seguido de un procedimiento de poda de LD en un umbral de LD = $r^2$0,8. La selección aleatoria de SNP y el procedimiento de optimización completa se repiten 20 veces para obtener los errores estándar y medio de los parámetros del modelo. Las cifras de log-verosimilitud muestran curvas individuales para cada una de las 20 ejecuciones, cada una desplazada verticalmente de modo que el mejor punto de log-verosimilitud se muestre en la ordenada cero.

El número total de variantes que influyen en el rasgo se estima $M\pi_1$, donde M = 9.997.231 como el número de SNP en el panel de referencia. Los diagramas de Venn de MiXeR informan el número efectivo de variantes influyentes, $\eta M\pi_1$, donde η es un número fijo, η = 0,319, lo que da la fracción de variantes influyentes que contribuyen al 90 % de la heredabilidad del rasgo (la justificación de este ajuste es que el 68,1 % restante de las variantes influyentes son pequeñas y acumulativamente explican solo el 10% de la heredabilidad del rasgo). La variación fenotípica explicada en promedio por una variante genética influyente se calcula como $H_0\sigma_\beta^2$, donde $H_0 = \frac{1}{M}\sum_i H_i = 0{,}2075$ es la heterocigosidad promedio entre los SNP en el panel de referencia. Bajo los supuestos del modelo MiXeR, la heredabilidad de SNP se calcula como $h^2_{SNP} = M\pi_1 \times H_0\sigma_\beta^2$.

En el análisis de rasgos cruzados, MiXeR modela los efectos genéticos aditivos como una mezcla de cuatro componentes, que representan SNP nulos en ambos rasgos (π_0), SNP con un efecto específico sobre el

Machine Translated by Google

primero y en el segundo rasgo (1 y π2, respectivamente); y SNP con efecto distinto de cero en ambos rasgos (12). En el último componente, MiXeR modela la matriz de varianza-covarianza como

$$\Sigma 12 = \begin{bmatrix} 2\sigma 1 & \rho 12\sigma 1\sigma 2 \\ 2\rho 12\sigma 1\sigma 2 & \sigma 2 \end{bmatrix}$$ dónde ρ 12 indica la correlación de los tamaños del efecto dentro de la compartida componente, y análisis $\sigma 1^2$ y $\sigma 2^2$ corresponden al parámetro de detectabilidad estimado en el univariado σ1 de los dos rasgos. Estos componentes luego se trazan en diagramas de Venn.

Después de ajustar los parámetros del modelo, el coeficiente de superposición poligénica de Dice es 2π12 calculado como π1 $2\pi 12 + \pi 2 \quad \frac{+}{\quad}$, y la correlación genética se calcula como rg = $\frac{\rho 12\pi 12}{\sqrt{(\pi 1 + \pi 12)(\pi 2 + \pi 12)}}$.

La fracción de variantes influyentes con dirección de efecto concordante se calcula como el doble de la CDF normal multivariante en el punto (0, 0) para la distribución normal bivariante con media cero y matriz de varianza-covarianza $\Sigma 12$ Todo el código está disponible en línea (https://github.com/preciado/mezclador).

Aleatorización mendeliana.

Seleccionamos 17 rasgos asociados con BD en estudios clínicos o epidemiológicos para la aleatorización mendeliana (MR) para diseccionar su relación con BD (Nota complementaria). Se realizaron análisis bidireccionales de MR basados en estadísticas de resumen generalizado (GSMR)51 entre BD y los rasgos de interés utilizando estadísticas de resumen de GWAS, implementadas en el software GCTA (v1.93.1f beta). Las variables instrumentales (IV) se seleccionaron mediante un procedimiento de agrupación interno del software GSMR con parámetros: --gwas trillar 5e-8 --clump-r2 0.01 . Los rasgos con menos de 10 IVs disponibles fueron excluidos de la GSMR analiza para evitar realizar pruebas con poca potencia51, lo que da como resultado 10 rasgos HEIDI-outlier (corregida P_{AO} probados: umbral de valor < 2,5 × 10−3). Se aplicó la prueba por Bonferroni (heterogeneidad en instrumentos dependientes) para probar la pleiotropía horizontal < P_{AO} HEIDI 0,01)51. A modo de comparación, los análisis de MR también se realizaron utilizando el método de regresión ponderado de varianza inversa (, implementado a través del paquete TwoSampleMR R, utilizando los IV seleccionados por GSMR119,120. Para investigar más a fondo la pleiotropía horizontal, se realizó la prueba de intercepción de MR Egger utilizando TwoSampleMR paquete119,120 y el software MR-PRESSO se utilizó para realizar la prueba global y la prueba de distorsión121 .

subtipos de BD.

Se realizaron metanálisis GWAS para BD I (25 060 casos, 449 978 controles de 55 cohortes, efectivo = 64 802) y BD II (6781 casos, 364 075 controles de 31 cohortes, eficaz N_{eff} = 22,560) (Tabla complementaria 1) utilizando los mismos procedimientos descritos para el GWAS principales. Los subtipos de BD se definieron en base a criterios de consenso internacional (DSM-IV, ICD-9 o ICD-10), establecidos utilizando instrumentos de diagnóstico estructurados a partir de evaluaciones realizadas por entrevistadores capacitados, listas de verificación administradas por médicos o revisión de registros médicos. En las cohortes de biobancos externos, los subtipos de BD se definieron utilizando códigos ICD (Nota complementaria). Se utilizó LDSC35 para estimar el $\hat{h}^2$ SNP de cada subtipo y la correlación genética entre los subtipos. La diferencia entre las estimaciones de $\hat{h}^2$ SNP de LDSC para BD I y BD II se probó en busca de desviación de 0 usando el bloque jackknife122. La correlación genética LDSC

Machine Translated by Google

(r_g) se probó la diferencia de 1 mediante el cálculo de una estadística de chi-cuadrado correspondiente a estimado $r_{\ldots\ \text{como}}$ $r_{((\text{gramo}}$ − 1)/ SE)2 .

Material suplementario

Consulte la versión web en PubMed Central para obtener material complementario.

Autores

Niamh Mullins1,2,236,*, Andreas J. Forstner3,4,5,236, Kevin S. O'Connell6,7, Brandon Coombes8, Jonathan RI Coleman9,10, Zhen Qiao11, Thomas D. Als12,13,14, Tim B. Bigdeli15,16, Sigrid Børte17,18,19, Julien Bryois20, Alexander W. Charney2, Ole Kristian Drange21,22, Michael J. Gandal23, Saskia P. Hagenaars9,10, Masashi Ikeda24, Nolan Kamitaki25,26, Minsoo Kim23, Kristi Krebs27 , Georgia Panagiotaropoulou28, Brian M. Schilder1,29,30,31, Laura G. Sloofman1, Stacy Steinberg32, Vassily Trubetskoy28, Bendik S. Winsvold19,33, Hong-Hee Won34, Liliya Abramova35, Kristina Adorjan36,37, Esben Agerbo14,38 ,39, Mariam Al Eissa40, Diego Albani41, Ney Alliey-Rodriguez42,43, Adebayo Anjorin44, Verneri Antilla45 , Anastasia Antoniou46, Swapnil Awasthi28, Ji Hyun Baek47, Marie Bækvad-Hansen14,48, Nicholas Bass40, Michael Bauer49, Eva C. Beins3 , Sarah E. Bergen20, Armin Birner50, Carsten Bøcker Pedersen14,38,39, Erlend Bøen51, Marco P. Boks52, Rosa Bosch53,54,55,56, Murielle Brum57, Ben M. Brumpton19, Nathalie Brunkhorst Kanaan57, Monika Budde36, Jonas Bybjerg-Grauholm14,48, William Byerley58, Murray Cairns59, Miquel Casas53,54,55,56, Pablo Cervantes60, Toni-Kim Clarke61, Cristiana Cruceanu60,62, Alfredo Cuellar-Barboza63,64, Julie Cunningham65, David Curtis66,67, Piotr M. Czerski68, Anders M. Dale69, Nina Dalkner50, Friederike S.
David3, Franziska Degenhardt3,70, Srdjan Djurovic71,72, Amanda L. Dobbyn1,2, Athanassios Douzenis46, Torbjørn Elvsåshagen18,73,74, Valentina Escott-Price75, I. Nicol Ferrier76, Alessia Fiorentino40, Tatiana M. Foroud77, Liz Forty75, Josef Frank78, Oleksandr Frei6,18, Nelson B. Freimer23,79, Louise Frisén80, Katrin Gade36,81, Julie Garnham82, Joel Gelernter83,84,85, Marianne Giørtz Pedersen14 ,38,39, Ian R. Gizer86, Scott D. Gordon87, Katherine Gordon-Smith88, Tiffany A. Greenwood89, Jakob Grove12,13,14,90, José Guzman-Parra91, Kyooseob Ha92, Magnus Haraldsson93, Martin Hautzinger94, Urs Heilbronner36 , Dennis Hellgren20, Stefan Herms3,95,96, Per Hoffmann3,95,96, Peter A. Holmans75, Laura Huckins1,2, Stéphane Jamain97,98, Jessica S. Johnson1,2, Janos L. Kalman36,37,99, Yoichiro Kamatani100,101, James L. Kennedy102,103,104,105, Sarah Kittel Schneider57,106, James A. Knowles107,108, Manolis Kogevinas109, Maria Koromina110, Thorsten M. Kranz57 , Henry R. Kranzler111,112, Michiaki Kubo113, Ralph Kupka114,115,116, Steven A. Kushner117, Catharina Lavebratt118,119, Jacob Lawrence120, Markus Leber121, Heon-Jeong Lee122, Phil H. Lee123, Shawn E.
Levy124, Catrin Lewis75, Calwing Liao125,126, Susanne Lucae62, Martin Lundberg118,119, Donald J. MacIntyre127, Sigurdur H. Magnusson32, Wolfgang Maier128, Adam Maihofer89, Dolores Malaspina1,2, Eirini Maratou129, Lina Martinsson80, Manuel Mattheisen12,13, 14.106.130, Steven A. McCarroll25,26, Nathaniel W. McGregor131, Peter McGuffin9, James D. McKay132, Helena

Machine Translated by Google

Medeiros108, Sarah E. Medland87, Vincent Millischer118,119, Grant W. Montgomery11, Jennifer L. Moran25,133, Derek W. Morris134, Thomas W. Mühleisen4,95, Niamh O'Brien40, Claire O'Donovan82, Loes M. Olde Loohuis23,79, Lilijana Oruc135, Sergi Papiol36,37, Antonio F. Pardiñas75, Amy Perry88, Andrea Pfennig49, Evgenia Porichi46, James B. Potash136, Digby Quested137,138, Towfique Raj1,29,30,31, Mark H. Rapaport139, J. Raymond DePaulo136, Eline J. Regeer140, John P. Rice141, Fabio Rivas91, Margarita Rivera142,143, Julian Roth106, Panos Roussos1,2,29 , Douglas M. Ruderfer144, Cristina Sánchez-Mora53,54,56,145, Eva C. Schulte36,37, Fanny Senner36,37, Sally Sharp40, Paul D. Shilling89, Engilbert Sigurdsson93,146, Lea Sirignano78, Claire Slaney82, Olav B. Smeland6,7, Daniel J. Smith147, Janet L. Sobell148, Christine Søholm Hansen14,48, Maria Soler Artigas53,54,56,145, Anne T. Spijker149, Dan J. Stein150, John S. Strauss102, Beata Świątkowska151, Chikashi Terao101, Thorgeir E. Thorgeirsson32, Claudio Toma152, 153,154, Paul Tooney59, Evangelia-Eirini Tsermpini110, Marquis P. Vawter155, Helmut Vedder156, James TR Walters75, Stephanie H. Witt78, Simon Xi157, Wei Xu158, Jessica Mei Kay Yang75, Allan H. Young159,160, Hannah Young1, Peter P. Zandi136, Hang Zhou83,84, Lea Zillich78, HUNT Todos -En Psiquiatría161, Rolf Adolfsson162, Ingrid Agartz51,130,163, Martin Alda82,164, Lars Alfredsson165, Gulja Babadjanova166, Lena Backlund118,119, Bernhard T. Baune167,168,169, Frank Bellivier170,171, Susanne Bengesser50, Wade7 H. Douglas HR1 Blackwood61, Michael Boehnke173, Anders D. Børglum14,174,175, Gerome Breen9,10, Vaughan J. Carr176, Stanley Catts177, Aiden Corvin178, Nicholas Craddock75, Udo Dannlowski167, Dimitris Dikeos179 , Tõnu Esko26,27,180,181 , Bruno Etain170,17 Ferentinos Panagiotis 46, Mark Frye64, Janice M. Fullerton152,153, Micha Gawlik106, Elliot S. Gershon42,182, Fernando S. Goes136, Melissa J. Green152,176, Maria Grigoroiu-Serbanescu183, Joanna Hauser68, Frans Henskens59, Jan Hillert80, Kyung Sue Hong47, David M. Hougaard14,48, Christina M. Hultman20, Kristian Hveem19,184, Nakao Iwata24, Assen V. Jablensky185, Ian Jones75, Lisa A. Jones88, René S. Kahn2,52, John R. Kelsoe89, George Kirov75, Mikael Landén20,186, Marion Leboyer97,98,187, Cathryn M. Lewis9,10,188, Qingqin S. Li189, Jolanta Lissowska190, Christine Lochner191, Carmel Loughland59, Nicholas G. Martin87,192, Carol A. Mathews193, Fermin Mayoral91, Susan L. McElroy194, Andrew M. McIntosh127,195, Francis J. McMahon196, Ingrid Melle6,197, Patricia Michie59, Lili Milani27, Philip B. Mitchell176, Gunnar Morken21,198, Ole Mors14,199, Preben Bo Mortensen12,14,38,39, Bryan Mowry177, Bertram Müller-Myhsok62,200,201, Richard M. Myers124, Benjamin M. Neale25,45,180, Caroline M. Nievergelt89,202 , Merete Nordentoft14,203, Markus M. Nöthen3, Michael C. O'Donovan75, Ketil J. Oedegaard204,205, Tomas Olsson206, Michael J. Owen75, Sara A. Paciga207, Chris Pantelis208, Carlos Pato108, Michele T. Pato108, George P. Patrinos110,209,210, Roy H. Perlis211,212, Danielle Posthuma213,214, Josep Antoni Ramos-Quiroga53,54,55,56, Andreas Reif57, Eva Z. Reininghaus50, Marta Ribasés53,54,56,145, Marcella Rietschel78, Stephan Ripke25,28,45, Guy A. Rouleau126,215, Takeo Saito24, Ulrich Schall59, Martin Schalling118,119, Peter R. Schofield152,153, Thomas G. Schulze36,78 ,81,136,216, Laura J. Scott173, Rodney J. Scott59, Alessandro Serretti217, Cynthia Shannon Weickert152,176,218, Jordan W. Smoller25,133,219, Hreinn Stefansson32, Kari

Machine Translated by Google

Stefansson32,220, Eystein Stordal221,222, Fabian Streit78, Patrick F. Sullivan20,223,224, Gustavo Turecki225, Arne E. Vaaler226, Eduard Vieta227, John B. Vincent102, Irwin D. Waldman228, Thomas W. Weickert152,176,218, Thomas Werge14,229,230,231, Naomi R. Wray11,232, John-Anker Zwart18,19,33, Joanna M. Biernacka8,64, John I. Nurnberger233, Sven Cichon3,4,95,96, Howard J. Edenberg77,234, Eli A. Stahl1,2,180,237, Andrew McQuillin40,237, Arianna Di Florio75,224,237, Roel A. Ophoff23,79,117,235,237, Ole A. Andreassen6,7,237,*

afiliaciones

1Departamento de Genética y Ciencias Genómicas, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. 2Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. 3 Instituto de Genética Humana, Universidad de Bonn, Facultad de Medicina y Hospital Universitario de Bonn, Bonn, 4 Instituto de Neurociencia y Medicina (INM-1), Centro de Investigación Jülich, Alemania. Jülich, Alemania. 5Centro de Genética Humana, Universidad de Marburg, Marburg, Alemania. 6División de Salud Mental y Adicciones, Hospital Universitario de Oslo, Oslo, Noruega. 7NORMENT, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega. 8Departamento de Investigación en Ciencias de la Salud, Clínica Mayo, Rochester, MN, EE. UU. 9Centro de Psiquiatría Social, Genética y del Desarrollo, King's College London, Londres, Reino Unido. 10NIHR Maudsley BRC, King's College London, Londres, Reino Unido. 11Instituto de Biociencia Molecular, Universidad de Queensland, Brisbane, QLD, Australia. 12iSEQ, Centro de Secuenciación Integrativa, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 13Departamento de Biomedicina - Genética Humana, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 14iPSYCH, Iniciativa de la Fundación Lundbeck para la Investigación Psiquiátrica Integrativa, Dinamarca.
15Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, SUNY Downstate Health Sciences University, Brooklyn, NY, EE. UU. 16VA Sistema de atención médica del puerto de Nueva York, Brooklyn, Nueva York, EE. UU. 17Unidad de Investigación y Comunicación para la Salud Musculoesquelética, División de Neurociencia Clínica, Hospital Universitario de Oslo, Ullevål, Oslo, Noruega. 18Instituto de Medicina Clínica, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega. 19K. GRAMO. Centro Jebsen de Epidemiología Genética, Departamento de Salud Pública y Enfermería, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología, Trondheim, Noruega. 20Departamento de Epidemiología Médica y Bioestadística, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia. 21Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología (NTNU), Trondheim, Noruega. 22Departamento de Østmarka, División de Atención de Salud Mental, Hospital St. Olavs, Hospital Universitario de Trondheim, Trondheim, Noruega. 23Departamento de Psiquiatría y Ciencias Bioconductuales, Instituto Semel, Facultad de Medicina David Geffen, Universidad de California, Los Ángeles, Los Ángeles, CA, EE. UU. 24Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Salud de Fujita, Toyoake, Japón. 25Centro Stanley para la Investigación Psiquiátrica, Instituto Broad, Cambridge, MA, EE. UU. 26Departamento de Genética, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. 27Centro del Genoma de Estonia, Instituto de Genómica, Universidad de Tartu, Tartu, Estonia. 28 Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Charité - Universitätsmedizin, Berlín, Alemania. 29Departamento de Neurociencia, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. 30Centro Ronald M. Loeb para

Machine Translated by Google

Enfermedad de Alzheimer, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. 31 Estelle y Daniel Maggin Departamento de Neurología, Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai, Nueva York, NY, EE. UU. 32deCODE Genetics / Amgen, Reykjavik, Islandia. 33Departamento de Investigación, Innovación y Educación, División de Neurociencia Clínica, Hospital Universitario de Oslo, Oslo, Noruega. 34Instituto Avanzado de Ciencias y Tecnología de la Salud de Samsung (SAIHST), Universidad Sungkyunkwan, Centro Médico Samsung, Seúl, Corea del Sur. 35Academia Rusa de Ciencias Médicas, Centro de Investigación de Salud Mental, Moscú, Federación Rusa. 36Instituto de Genómica y Fenómica Psiquiátrica (IPPG), Hospital Universitario, LMU Munich, Munich, Alemania. 37Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Hospital Universitario, LMU Munich, Munich, Alemania. 38Centro Nacional de Investigación Basada en Registros, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 39Centro de Investigación Integrada basada en Registros, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 40División de Psiquiatría, University College London, Londres, Reino Unido. 41Departamento de Neurociencia, Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milán, Italia. 42Departamento de Psiquiatría y Neurociencia del Comportamiento, Universidad de Chicago, Chicago, IL, EE. UU.
43Universidad de Northwestern, Chicago, IL, EE. UU. 44Psiquiatría, Berkshire Healthcare NHS Foundation Trust, Bracknell, Reino Unido. 45 Unidad de Genética Analítica y Traslacional, Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, EE. UU. 46Universidad Nacional y Kapodistriana de Atenas, 2º Departamento de Psiquiatría, Hospital General Attikon, Atenas, Grecia. 47Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Sungkyunkwan, Centro Médico Samsung, Seúl, Corea del Sur. 48Centro de Cribado Neonatal, Departamento de Trastornos Congénitos, Statens Serum Institut, Copenhague, Dinamarca. 49Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Hospital Universitario Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Alemania.
50Universidad de Medicina de Graz, Departamento de Psiquiatría y Medicina Psicoterapéutica, Graz, Austria. 51 Departamento de Investigación Psiquiátrica, Hospital Diakonhjemmet, Oslo, Noruega. 52Psiquiatría, Brain Center UMC Utrecht, Utrecht, Países Bajos. 53Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España. 54Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d ´Hebron, Barcelona, España. 55Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.
56Unidad de Genética Psiquiátrica, Grupo de Psiquiatría Salud Mental y Adicciones, Vall d ´Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España. 57Departamento de Psiquiatría, Medicina Psicosomática y Psicoterapia, Hospital Universitario de Frankfurt, Frankfurt am Main, Alemania. 58Psiquiatría, Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, EE. UU. 59Universidad de Newcastle, Newcastle, NSW, Australia. 60Departamento de Psiquiatría, Programa de Trastornos del Estado de Ánimo, Centro de Salud de la Universidad McGill, Montreal, QC, Canadá. 61 División de Psiquiatría, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido. 62Departamento de Investigación Traslacional en Psiquiatría, Instituto Max Planck de Psiquiatría, Munich, Alemania. 63Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México. 64Departamento de Psiquiatría y Psicología, Clínica Mayo, Rochester, MN, EE. UU. 65Departamento de Medicina y Patología de Laboratorio, Clínica Mayo, Rochester, MN,

Machine Translated by Google

EE.UU. 66Centro de Psiquiatría, Universidad Queen Mary de Londres, Londres, Reino Unido. 67Instituto de Genética UCL, University College London, Londres, Reino Unido. 68Departamento de Psiquiatría, Laboratorio de Genética Psiquiátrica, Universidad de Ciencias Médicas de Poznan, Poznan, Polonia. 69Centro de Imágenes Multimodales y Genética, Departamentos de Neurociencias, Radiología y Psiquiatría, Universidad de California, San Diego, CA, EE. UU. 70Departamento de Psiquiatría, Psicosomática y Psicoterapia de Niños y Adolescentes, Hospital Universitario de Essen, Universidad de Duisburg-Essen, Duisburg, Alemania. 71Departamento de Genética Médica, Hospital Universitario de Oslo Ullevål, Oslo, Noruega. 72NORMENT, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega. 73Departamento de Neurología, Hospital Universitario de Oslo, Oslo, Noruega. 74NORMENT, KG Centro Jebsen para la Investigación de la Psicosis, Hospital Universitario de Oslo, Oslo, Noruega. 75 Centro de Genética y Genómica Neuropsiquiátrica del Consejo de Investigación Médica, División de Medicina Psicológica y Neurociencias Clínicas, Universidad de Cardiff, Cardiff, Reino Unido. 76 Psiquiatría académica, Universidad de Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. 77 Departamento de Genética Médica y Molecular, Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.
78Departamento de Epidemiología Genética en Psiquiatría, Instituto Central de Salud Mental, Facultad de Medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania. 79Centro de Genética Neuroconductual, Instituto Semel de Neurociencia y Comportamiento Humano, Los Ángeles, CA, EE. UU. 80Departamento de Neurociencia Clínica, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia. 81Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Centro Médico Universitario de Göttingen, Göttingen, Alemania.
82Departamento de Psiquiatría, Universidad de Dalhousie, Halifax, NS, Canadá. 83Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de Yale, New Haven, CT, EE. UU. 84Veterans Affairs Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, EE. UU. 85Departamentos de Genética y Neurociencia, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT, EE. UU. 86 Departamento de Ciencias Psicológicas, Universidad de Missouri, Columbia, MO, EE. UU. 87Genética y Biología Computacional, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Brisbane, QLD, Australia. 88 Medicina Psicológica, Universidad de Worcester, Worcester, Reino Unido. 89 Departamento de Psiquiatría, Universidad de California San Diego, La Jolla, CA, EE. UU. 90Centro de Investigación de Bioinformática, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 91Servicio de Salud Mental, Hospital Comarcal Universitario, Instituto de Biomedicina (IBIMA), Málaga, España.
92Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Seúl, Seúl, Corea del Sur. 93Hospital Universitario Landspitali, Reykjavik, Islandia. 94Departamento de Psicología, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tubingen, Alemania.
95 Departamento de Biomedicina, Universidad de Basilea, Basilea, Suiza. 96Instituto de Genética Médica y Patología, Hospital Universitario de Basilea, Basilea, Suiza.
97Neuropsychiatrie Translationnelle, Inserm U955, Créteil, Francia. 98Faculté de Santé, Université Paris Est, Créteil, Francia. 99Escuela Internacional de Investigación Max Planck de Psiquiatría Traslacional (IMPRS-TP), Múnich, Alemania. 100Laboratorio de Genómica de Rasgos Complejos, Departamento de Biología Computacional y Ciencias Médicas, Escuela de Graduados en Ciencias Fronterizas, Universidad de Tokio, Tokio, Japón. 101Laboratorio de Genética Estadística y Traslacional, Centro RIKEN para

Machine Translated by Google

Ciencias Médicas Integrativas, Yokohama, Japón. 102Instituto de Investigación de Salud Mental de la Familia Campbell, Centro para la Adicción y la Salud Mental, Toronto, ON, Canadá. 103 Sección de Neurogenética, Centro para la Adicción y la Salud Mental, Toronto, ON, Canadá. 104 Departamento de Psiquiatría, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá. 105Instituto de Ciencias Médicas, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá. 106Departamento de Psiquiatría, Psicosomática y Psicoterapia, Centro de Salud Mental, Hospital Universitario de Würzburg, Würzburg, Alemania. 107 Biología celular, SUNY Downstate Medical Center College of Medicine, Brooklyn, NY, EE. UU. 108Instituto de Salud Genómica, Facultad de Medicina del Centro Médico SUNY Downstate, Brooklyn, NY, EE. UU. 109ISGlobal, Barcelona, España. 110Universidad de Patras, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Farmacia, Laboratorio de Farmacogenómica y Terapia Individualizada, Patras, Grecia. 111Centro Clínico, Educativo y de Investigación de Enfermedades Mentales, Crescenz VAMC, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU. 112Centro de Estudios de la Adicción, Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU. 113Centro RIKEN de Ciencias Médicas Integrativas, Yokohama, Japón. 114Psiquiatría, Altrecht, Utrecht, Países Bajos. 115Psiquiatría, GGZ inGeest, Ámsterdam, Países Bajos. 116Psiquiatría, VU medisch centrum, Ámsterdam, Países Bajos. 117Departamento de Psiquiatría, Erasmus MC, Centro Médico Universitario de Róterdam, Róterdam, Países Bajos. 118Departamento de Medicina y Cirugía Molecular, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia. 119Centro de Medicina Molecular, Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo, Suecia. 120Psiquiatría, North East London NHS Foundation Trust, Ilford, Reino Unido. 121 Clínica de Psiquiatría y Psicoterapia, Hospital Universitario de Colonia, Colonia, Alemania. 122Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Corea, Seúl, Corea del Sur. 123 Unidad de Genética Psiquiátrica y del Neurodesarrollo, Centro de Medicina Genómica, Hospital General de Massachusetts y Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. 124Instituto HudsonAlpha de Biotecnología, Huntsville, AL, EE. UU. 125Departamento de Genética Humana, Universidad McGill, Montreal, QC, Canadá. 126Instituto y Hospital Neurológico de Montreal, Universidad McGill, Montreal, QC, Canadá. 127División de Psiquiatría, Centro de Ciencias Clínicas del Cerebro, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido. 128Departamento de Psiquiatría y Psicoterapia, Universidad de Bonn, Bonn, Alemania. 129Universidad Nacional y Kapodistriana de Atenas, Facultad de Medicina, Laboratorio de Bioquímica Clínica, Hospital General Attikon, Atenas, Grecia. 130Departamento de Neurociencia Clínica, Centro de Investigación en Psiquiatría, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia. 131Grupo de Trabajo de Genética de Sistemas, Departamento de Genética, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica. 132Grupo de Susceptibilidad al Cáncer Genético, Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, Lyon, Francia. 133Departamento de Psiquiatría, Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, EE. UU. 134Centro de Neuroimagen y Genómica Cognitiva (NICOG), Universidad Nacional de Irlanda Galway, Galway, Irlanda. 135Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias y Tecnología de la Universidad de Sarajevo, Sarajevo, Bosnia y Herzegovina. 136 Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD, EE. UU. 137Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, Reino Unido. 138Departamento de

Machine Translated by Google

Universidad de Oxford, Warneford Hospital, Oxford, Reino Unido. 139 Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Facultad de Medicina de la Universidad de Emory, Atlanta, GA, EE. UU. 140Clínica ambulatoria para el trastorno bipolar, Altrecht, Utrecht, Países Bajos. 141Departamento de Psiquiatría, Universidad de Washington en Saint Louis, Saint Louis, MO, EE. UU. 142Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada, España. 143Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, Granada, España. 144 Medicina, Psiquiatría, Informática Biomédica, Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN, EE. UU. 145Departamento de Genética, Microbiología y Estadística, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España. 146Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Islandia, Reykjavik, Islandia. 147Instituto de Salud y Bienestar, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido. 148Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE. UU. 149Trastornos del estado de ánimo, PsyQ, Rotterdam, Países Bajos. 150 Unidad SAMRC sobre Riesgo y Resiliencia en Trastornos Mentales, Departamento de Psiquiatría e Instituto de Neurociencias, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica. 151Departamento de Epidemiología Ambiental, Instituto Nofer de Medicina Ocupacional, Lodz, Polonia. 152Neuroscience Research Australia, Sídney, NSW, Australia. 153Escuela de Ciencias Médicas, Universidad de Nueva Gales del Sur, Sydney, NSW, Australia. 154Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid y CSIC, Madrid, España. 155Departamento de Psiquiatría y Comportamiento Humano, Facultad de Medicina, Universidad de California, Irvine, Irvine, CA, EE. UU. 156Psiquiatría, Psychiatrisches Zentrum Nordbaden, Wiesloch, Alemania. 157Centro de Énfasis en Ciencias Computacionales, Investigación y Desarrollo Global de Pfizer, Cambridge, MA, EE. UU. 158Escuela de Salud Pública Dalla Lana, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá. 159Departamento de Medicina Psicológica, Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia, King's College London, Londres, Reino Unido. 160South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Bethlem Royal Hospital, Monks Orchard Road, Beckenham, Kent, Reino Unido. 161La lista de autores del consorcio aparece al final del artículo. 162Departamento de Ciencias Clínicas, Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Umeå, Umeå, Suecia.

163NORMENT, KG Centro Jebsen para la Investigación de la Psicosis, División de Salud Mental y Adicciones, Instituto de Medicina Clínica y Hospital Diakonhjemmet, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega. 164Instituto Nacional de Salud Mental, Klecany, República Checa. 165Instituto de Medicina Ambiental, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia. 166Instituto de Neumología, Universidad Médica Estatal Rusa, Moscú, Federación Rusa. 167Departamento de Psiquiatría, Universidad de Münster, Münster, Alemania. 168Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de Melbourne, Universidad de Melbourne, Melbourne, VIC, Australia. 169 Instituto Florey de Neurociencia y Salud Mental, Universidad de Melbourne, Parkville, VIC, Australia. 170Université de Paris, INSERM, Optimization Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie, UMRS-1144, París, Francia. 171APHP Nord, DMU Neurosciences, GHU Saint Louis-Lariboisière-Fernand Widal, Departamento de Psiquiatría y Medicina Adicional, París, Francia. 172Psiquiatría, Universidad

Machine Translated by Google

de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE. UU. 173Centro de Genética Estadística y Departamento de Bioestadística, Universidad de Michigan, Ann Arbor, MI, EE. UU.
174 Departamento de Biomedicina y Centro iSEQ, Universidad de Aarhus, Aarhus, Dinamarca. 175Centro de Genómica y Medicina Personalizada, CGPM, Aarhus, Dinamarca.
176Escuela de Psiquiatría, Universidad de Nueva Gales del Sur, Sydney, NSW, Australia.
177Universidad de Queensland, Brisbane, QLD, Australia.
178Grupo de Investigación en Genética Neuropsiquiátrica, Departamento de Psiquiatría e Instituto de Medicina Traslacional Trinity, Trinity College Dublin, Dublín, Irlanda. 179Universidad Nacional y Kapodistriana de Atenas, 1er Departamento de Psiquiatría, Hospital Eginition, Atenas, Grecia. 180 Genética Médica y de Poblaciones, Broad Institute, Cambridge, MA, EE.UU.
181 División de Endocrinología, Children's Hospital Boston, Boston, MA, EE. UU. 182 Departamento de Genética Humana, Universidad de Chicago, Chicago, IL, EE. UU. 183 Unidad de Investigación de Genética Psiquiátrica Biométrica, Hospital Clínico Psiquiátrico Alexandru Obregia, Bucarest, Rumania. Centro de Investigación 184HUNT, Departamento de Salud Pública y Enfermería, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Noruega de Ciencia y Tecnología, Trondheim, Noruega.
185Universidad de Australia Occidental, Nedlands, WA, Australia. 186Instituto de Neurociencia y Fisiología, Universidad de Gotemburgo, Gotemburgo, Suecia.
187Departamento de Psiquiatría y Medicina de las Adicciones, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, París, Francia. 188Departamento de Genética Médica y Molecular, King's College London, Londres, Reino Unido. 189Área Terapéutica de Neurociencia, Janssen Research and Development, LLC, Titusville, NJ, EE. UU. 190Epidemiología y prevención del cáncer, Instituto Nacional de Investigación Oncológica M. Sklodowska-Curie, Varsovia, Polonia.
191SA MRC Unidad de Riesgo y Resiliencia en Trastornos Mentales, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica. 192Escuela de Psicología, Universidad de Queensland, Brisbane, QLD, Australia. 193 Departamento de Psiquiatría e Instituto de Genética, Universidad de Florida, Gainesville, FL, EE. UU.
194Instituto de Investigación, Centro Lindner de HOPE, Mason, OH, EE. UU. 195Centro para el Envejecimiento Cognitivo y Epidemiología Cognitiva, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido. 196Sucursal de Genética Humana, Programa de Investigación Intramural, Instituto Nacional de Salud Mental, Bethesda, MD, EE.UU. 197División de Salud Mental y Adicciones, Universidad de Oslo, Instituto de Medicina Clínica, Oslo, Noruega. 198Psiquiatría, Hospital Universitario St Olavs, Trondheim, Noruega. 199 Unidad de Investigación de Psicosis, Hospital Universitario de Aarhus - Psiquiatría, Risskov, Dinamarca. 200Cluster de Múnich para Neurología de Sistemas (SyNergy), Múnich, Alemania. 201Universidad de Liverpool, Liverpool, Reino Unido.
202Investigación/Psiquiatría, Asuntos de Veteranos del Sistema de Salud de San Diego, San Diego, CA, EE. UU. 203 Servicios de Salud Mental en la Región Capital de Dinamarca, Centro de Salud Mental de Copenhague, Universidad de Copenhague, Copenhague, Dinamarca.
204División de Psiquiatría, Haukeland Universitetssjukehus, Bergen, Noruega.
205Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega.
206 Departamento de Neurociencia Clínica y Centro de Medicina Molecular, Instituto Karolinska en el Hospital Universitario Karolinska, Solna, Suecia. 207Genética humana y biomedicina computacional, Investigación y desarrollo global de Pfizer, Groton, CT, EE. UU. 208Universidad de Melbourne, Melbourne, VIC,

Machine Translated by Google

Australia. 209Universidad de los Emiratos Árabes Unidos, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Patología, Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos. 210Universidad de los Emiratos Árabes Unidos, Centro Zayed de Ciencias de la Salud, Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos. 211 Psiquiatría, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. 212 División de Investigación Clínica, Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, EE. UU. 213Departamento de Genética de Rasgos Complejos, Centro de Neurogenómica e Investigación Cognitiva, Neurociencia de Amsterdam, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos. 214Departamento de Genética Clínica, Neurociencia de Ámsterdam, Centro Médico de la Universidad Vrije, Ámsterdam, Países Bajos. 215Departamento de Neurología y Neurocirugía, Universidad McGill, Facultad de Medicina, Montreal, QC, Canadá. 216 Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, EE. UU. 217Departamento de Ciencias Biomédicas y Neuromotoras, Universidad de Bolonia, Bolonia, Italia. 218Departamento de Neurociencia, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, EE. UU. 219 Unidad de Genética Psiquiátrica y del Neurodesarrollo (PNGU), Hospital General de Massachusetts, Boston, MA, EE. UU. 220Facultad de Medicina, Universidad de Islandia, Reykjavik, Islandia. 221 Departamento de Psiquiatría, Hospital Namsos, Namsos, Noruega. 222 Departamento de Neurociencia, Norges Teknisk Naturvitenskapelige Universitet Fakultet for naturvitenskap og teknologi, Trondheim, Noruega. 223Departamento de Genética, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU. 224Departamento de Psiquiatría, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU. 225Departamento de Psiquiatría, Universidad McGill, Montreal, QC, Canadá. 226Departamento de Psiquiatría, Hospital Sankt Olavs Universitetssykehuset i Trondheim, Trondheim, Noruega. 227Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España. 228 Departamento de Psicología, Universidad de Emory, Atlanta, GA, EE. UU. 229Instituto de Psiquiatría Biológica, Servicios de Salud Mental, Hospital Universitario de Copenhague, Copenhague, Dinamarca. 230 Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Copenhague, Copenhague, Dinamarca. 231Centro de GeoGenética, Instituto GLOBE, Universidad de Copenhague, Copenhague, Dinamarca. 232 Instituto del Cerebro de Queensland, Universidad de Queensland, Brisbane, QLD, Australia. 233 Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU. 234Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU. 235Departamento de Genética Humana, Facultad de Medicina David Geffen, Universidad de California Los Ángeles, Los Ángeles, CA, EE. UU. 236 Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo: Niamh Mullins, Andreas J. Forstner. 237 Estos autores supervisaron conjuntamente este trabajo: Eli A. Stahl, Andrew McQuillin, Arianna Di Florio, Roel A. Ophoff, Ole A. Andreassen.

Agradecimientos

Agradecemos a los participantes que donaron su tiempo, experiencias de vida y ADN a esta investigación y a los equipos clínicos y científicos que trabajaron con ellos. Estamos profundamente en deuda con los investigadores que componen el PGC. El PGC ha recibido importantes fondos del Instituto Nacional de Salud Mental de EE. UU. (PGC3: U01 MH109528; PGC2: U01 MH094421; PGC1: U01 MH085520). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en NL Genetic Cluster Computer (http://www.geneticcluster.org) alojado por SURFsara y el clúster informático de alto rendimiento Mount Sinai (http://hpc.mssm.edu), que cuenta con el apoyo de la Oficina de Infraestructura de Investigación de los Institutos Nacionales

Machine Translated by Google

de Salud con los números de adjudicación S10OD018522 y S10OD026880. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente los puntos de vista oficiales de los Institutos Nacionales de Salud. Los agradecimientos completos se incluyen en la Nota complementaria.

Referencias

1. GBD 2016 Colaboradores de incidencia y prevalencia de enfermedades y lesiones. mundial, regional y incidencia nacional, prevalencia y años vividos con discapacidad para 328 enfermedades y lesiones para 195 países, 1990–2016: un análisis sistemático para el Estudio de carga global de enfermedad 2016. Lancet 390, 1211–1259 (2017). [PubMed: 28919117]
2. Planes L et al. Asociación entre el suicidio consumado y el trastorno bipolar: una revisión sistemática de la literatura. J. Afecto. Desorden 242, 111–122 (2019). [PubMed: 30173059]
3. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª ed. (Publicación de la Asociación Americana de Psiquiatría, 2013).
4. Merikangas KR et al. Prevalencia de vida y de 12 meses del trastorno del espectro bipolar en el Réplica de la Encuesta Nacional de Comorbilidad. Arco. Psiquiatría general 64, 543–552 (2007). [PubMed: 17485606]
5. Merikangas KR et al. Prevalencia y correlaciones del trastorno del espectro bipolar en la iniciativa de la encuesta mundial de salud mental. Arco. Psiquiatría general 68, 241–251 (2011). [PubMed: 21383262]
6. Craddock N & Sklar P Genética del trastorno bipolar. Lanceta 381, 1654-1662 (2013). [Pub Med: 23663951]
7. Canción J et al. El trastorno bipolar y su relación con los principales trastornos psiquiátricos: un estudio basado en la familia en la población sueca. Trastorno bipolar 17, 184–193 (2015). [PubMed: 25118125]
8. Bienvenu OJ, Davydow DS & Kendler KS 'Enfermedades' psiquiátricas versus trastornos del comportamiento y grado de influencia genética. psicol. Med 41, 33–40 (2011). [PubMed: 20459884]
9. Grupo de Trabajo de Trastorno Bipolar del Consorcio Psiquiátrico GWAS. El análisis de asociación del genoma completo a gran escala del trastorno bipolar identifica un nuevo locus de susceptibilidad cerca de ODZ4 . Nat. Gineta 43, 977–983 (2011). [PubMed: 21926972]
10. Baum AE et al. Un estudio de asociación de todo el genoma implica a la diacilglicerol quinasa eta (DGKH) y varios otros genes en la etiología del trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 13, 197–207 (2008). [PubMed: 17486107]
11. Charney AW et al. Evidencia de heterogeneidad genética entre los subtipos clínicos de trastorno bipolar trastorno. Traducir Psiquiatría 7, e993 (2017). [PubMed: 28072414]
12. Chen DT et al. Metanálisis del estudio de asociación de todo el genoma de la ascendencia europea y asiática muestras identifica tres nuevos loci asociados con el trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 18, 195–205 (2013). [PubMed: 22182935]
13. Cichon S. et al. El estudio de asociación del genoma completo identifica la variación genética en neurocan como un factor de susceptibilidad para el trastorno bipolar. Soy. J. Hum. Genet 88, 372–381 (2011). [PubMed: 21353194]
14. FerreiraMAR et al. El análisis colaborativo de asociación de todo el genoma respalda un papel en el ANK3 y CACNA1C trastorno bipolar. Nat. Genet 40, 1056–1058 (2008). [PubMed: 18711365]
15. Green EK et al. asociación en SYNE1 tanto en el trastorno bipolar como en la depresión mayor recurrente. mol. Psiquiatría 18, 614–617 (2013). [PubMed: 22565781]
16. Green EK et al. Replicación de alelos de susceptibilidad al trastorno bipolar e identificación de dos nuevas asociaciones significativas en todo el genoma en una nueva muestra de casos y controles de trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 18, 1302–1307 (2013). [PubMed: 23070075]
17. Hou L et al. Estudio de asociación de todo el genoma de 40.000 individuos identifica dos nuevos loci asociado con el trastorno bipolar. Tararear. mol. Genet 25, 3383–3394 (2016). [PubMed: 27329760]
18. Mühleisen TW et al. El estudio de asociación del genoma completo revela dos nuevos lugares de riesgo para el trastorno bipolar. Nat. Comun 5, 3339 (2014). [PubMed: 24618891]) son factores
19. Schulze TG et al. Dos variantes en Ankyrin 3 (ANK3 de riesgo genéticos independientes para trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 14, 487–491 (2009). [PubMed: 19088739]
20. Scott LJ et al. Asociación de todo el genoma y metanálisis del trastorno bipolar en individuos de ascendencia europea. proc. nacional Academia ciencia EE. UU. 106, 7501–7506 (2009). [PubMed: 19416921]

Machine Translated by Google

21. Sklar P et al. Estudio de asociación del genoma completo del trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 13, 558–569 (2008). [PubMed: 18317468]

22. Smith EN et al. Estudio de asociación del genoma completo del trastorno bipolar en individuos afroamericanos y europeos americanos. mol. Psiquiatría 14, 755–763 (2009). [PubMed: 19488044]

23. Consorcio de control de casos de Wellcome Trust. Estudio de asociación de todo el genoma de 14.000 casos de siete enfermedades comunes y 3.000 controles compartidos. Naturaleza 447, 661–678 (2007). [PubMed: 17554300]

24. Stahl EA et al. El estudio de asociación del genoma completo identifica 30 loci asociados con el trastorno bipolar. Nat. Genet 51, 793–803 (2019). [PubMed: 31043756]

25. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H & Kim YB La insulina en el sistema nervioso y la mente: funciones en el metabolismo, la memoria y el estado de ánimo. mol. Metab 5, 589–601 (2016). [PubMed: 27656397]

26. McIntyre RS et al. Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado que evalúa el efecto de la insulina intranasal sobre la función neurocognitiva en pacientes eutímicos con trastorno bipolar. Trastorno bipolar 14, 697–706 (2012). [PubMed: 23107220]

27. Nurnberger JI Jr et al. Identificación de vías para el trastorno bipolar: un metanálisis. JAMA Psiquiatría 71, 657–664 (2014). [PubMed: 24718920]

28. Gordovez FJA & McMahon FJ La genética del trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 25, 544–559 (2020). [PubMed: 31907381]

29. Zhang C, Xiao X, Li T & Li M Genómica traslacional y más allá en el trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 26, 186–202 (2021). [PubMed: 32424235]

30. Pedersen CB et al. La muestra de cohorte de casos iPSYCH2012: Nuevas direcciones para desentrañar las arquitecturas genéticas y ambientales de los trastornos mentales graves. mol. Psiquiatría 1, 6–14 (2018).

31. Gudbjartsson DF et al. Secuenciación del genoma completo a gran escala de la población islandesa. Nat. Genet 47, 435–444 (2015). [PubMed: 25807286]

32. Leitsalu L et al. Perfil de la cohorte: Biobanco de Estonia del Centro del Genoma de Estonia, Universidad de Tartu. En t. J. Epidemiol 44, 1137–1147 (2015). [PubMed: 24518929]

33. Krokstad S. et al. Perfil de la cohorte: el estudio HUNT, Noruega. En t. J. Epidemiol 42, 968–977 (2013). [PubMed: 22879362]

34. Sudlow C et al. UK Biobank: un recurso de acceso abierto para identificar las causas de una amplia gama de enfermedades complejas de la mediana edad y la vejez. PLoS Med 12, e1001779 (2015). [PubMed: 25826379]

35. Bulik-Sullivan BK et al. La regresión de LD Score distingue la confusión de la poligenicidad en los estudios de asociación del genoma completo. Nat. Genet 47, 291–295 (2015). [PubMed: 25642630]

36. Loh PR, Kichaev G, Gazal S, Schoech AP y Price AL Asociación de modelo mixto para conjuntos de datos a escala de biobanco. Nat. Genet 50, 906–908 (2018). [PubMed: 29892013]

37. de Leeuw CA, Mooij JM, Heskes T & Posthuma D MAGMA: análisis generalizado de conjuntos de genes de datos GWAS. Cómputo PLoS. Biol 11, e1004219 (2015). [PubMed: 25885710]

38. Bryois J et al. La identificación genética de los tipos de células subyacentes a los rasgos complejos del cerebro arroja información sobre la etiología de la enfermedad de Parkinson. Nat. Genet 52, 482–493 (2020). [PubMed: 32341526]

39. Wagner AH et al. DGIdb 2.0: minería de interacciones fármaco-gen clínicamente relevantes. Ácidos Nucleicos Res 44, D1036–D1044 (2016). [PubMed: 26531824]

40. Roth BL, Lopez E, Patel S & Kroeze WK La multiplicidad de receptores de serotonina: inútilmente diversos moléculas o una vergüenza de riquezas? Neurocientífico 6, 252–262 (2000).

41. Gaspar HA & Breen G Enriquecimiento y descubrimiento de fármacos a partir de todo el genoma de la esquizofrenia resultados de asociación: un enfoque de análisis y visualización. ciencia Rep. 7, 12460 (2017). [PubMed: 28963561]

42. Gusev A et al. Enfoques integradores para estudios de asociación de transcriptomas a gran escala. Nat. Genet 48, 245–252 (2016). [PubMed: 26854917]

43. Gandal MJ et al. Desregulación del nivel de isoforma en todo el transcriptoma en TEA, esquizofrenia y trastorno bipolar. Ciencia 362, eaat8127 (2018). [PubMed: 30545856]

44. Mancuso N et al. Mapeo fino probabilístico de estudios de asociación de todo el transcriptoma. Nat. Genet 51, 675–682 (2019). [PubMed: 30926970]

Machine Translated by Google

45. Zhu Z et al. La integración de datos resumidos de estudios GWAS y eQTL predice rasgos complejos dianas génicas. Nat. Genet 48, 481–487 (2016). [PubMed: 27019110]

46. Wu Y et al. El análisis integrativo de los datos de resumen ómicos revela mecanismos putativos subyacentes rasgos complejos. Nat. Comun 9, 918 (2018). [PubMed: 29500431]

47. Võsa U et al. Desentrañando la arquitectura poligénica de rasgos complejos utilizando eQTL sanguíneo metaanálisis. Preimpresión en bioRxiv (2018) doi:10.1101/447367.

48. Zheng J et al. LD Hub: una base de datos centralizada y una interfaz web para realizar una regresión de puntuación de LD que maximiza el potencial de los datos GWAS de nivel de resumen para la heredabilidad de SNP y el análisis de correlación genética. Bioinformática 33, 272–279 (2017). [PubMed: 27663502]

49. Frei O et al. El modelo de mezcla causal bivariada cuantifica la superposición poligénica entre rasgos complejos más allá de la correlación genética. Nat. Comun 10, 2417 (2019). [PubMed: 31160569]

50. Holanda D et al. Más allá de la heredabilidad de SNP: poligenicidad y descubrimiento de fenotipos estimados con un modelo de mezcla gaussiana univariante. PLoS Genet 16, e1008612 (2020). [PubMed: 32427991]

51. Zhu Z et al. Asociaciones causales entre factores de riesgo y enfermedades comunes inferidas de GWAS datos resumidos. Nat. Comun 9, 224 (2018). [PubMed: 29335400]

52. Steardo L Jr. et al. Alteración del sueño en el trastorno bipolar: neuroglia y ritmos circadianos. Frente. Psiquiatría 10, 501 (2019). [PubMed: 31379620]

53. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX & Sitharthan T Prevalencia de comorbilidad bipolar y trastornos por uso de sustancias en entornos clínicos, 1990-2015: revisión sistemática y metanálisis. j Afectar. Desorden 206, 331–349 (2016). [PubMed: 27476137]

54. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM & Anthenelli RM La concurrencia de tabaquismo y trastorno bipolar: fenomenología y consideraciones de tratamiento. Trastorno bipolar 13, 439–453 (2011). [PubMed: 22017214]

55. Vreeker A et al. El alto rendimiento educativo es una característica distintiva del trastorno bipolar: un estudio sobre la cognición en el trastorno bipolar, pacientes con esquizofrenia, familiares y controles. psicol. Med 46, 807–818 (2016). [PubMed: 26621616]

56. MacCabe JH et al. Excelente rendimiento escolar a los 16 años y riesgo de trastorno bipolar en adultos: estudio de cohorte nacional. Hermano J. Psiquiatría 196, 109–115 (2010). [PubMed: 20118454]

57. Broome MR, Saunders KEA, Harrison PJ & Marwaha S Inestabilidad del estado de ánimo: significado, definición y medición. Hermano J. Psiquiatría 207, 283–285 (2015). [PubMed: 26429679]

58. Ward J et al. La base genómica de la inestabilidad del estado de ánimo: identificación de 46 loci en 363.705 Reino Unido Participantes del biobanco, correlación genética con trastornos psiquiátricos y asociación con expresión y función génica. mol. Psiquiatría 25, 3091–3099 (2020). [PubMed: 31168069]

59. Ikeda M et al. Un estudio de asociación de todo el genoma identifica dos nuevos loci de susceptibilidad y poligenicidad de la población trans asociados con el trastorno bipolar. mol. Psiquiatría 23, 639–647 (2018). [PubMed: 28115744]

60. Pardiñas AF et al. Los alelos de esquizofrenia comunes están enriquecidos en genes intolerantes a la mutación y en regiones bajo una fuerte selección de fondo. Nat. Genet 50, 381–389 (2018). [PubMed: 29483656]

61. Howard DM et al. El metanálisis de la depresión de todo el genoma identifica 102 variantes independientes y destaca la importancia de las regiones cerebrales prefrontales. Nat. Neurosci 22, 343–352 (2019). [PubMed: 30718901]

62. Smeland OB, Frei O, Dale AM & Andreassen OA La arquitectura poligénica de la esquizofrenia - repensar la patogenia y la nosología. Nat. Rev. Neurol 16, 366–379 (2020). [PubMed: 32528109]

63. Sekar A et al. Riesgo de esquizofrenia por variación compleja del componente 4 del complemento. Nature 530, 177-183 (2016). [PubMed: 26814963]

64. Consorcio GTEx et al. Efectos genéticos sobre la expresión génica en tejidos humanos. Naturaleza 550, 204–213 (2017). [PubMed: 29022597]

65. Brainstorm Consorcio et al. Análisis de la heredabilidad compartida en trastornos comunes del cerebro. Ciencia 360, eaap8757 (2018). [PubMed: 29930110]

66. Grupo de Trastornos Cruzados del Consorcio de Genómica Psiquiátrica. Relaciones genómicas, nuevos loci y mecanismos pleiotrópicos en ocho trastornos psiquiátricos. Celda 179, 1469–1482.e11 (2019). [PubMed: 31835028]

Machine Translated by Google

67. Lewis KJS et al. Comparación de la responsabilidad genética de los rasgos del sueño entre individuos con trastorno bipolar I o II y participantes de control. Psiquiatría JAMA 77, 303–310 (2020). [PubMed: 31751445]

68. Zhou H et al. El metanálisis de todo el genoma del consumo problemático de alcohol en 435 563 personas arroja información sobre la biología y las relaciones con otros rasgos. Nat. Neurosci 23, 809–818 (2020). [PubMed: 32451486]

69. Okbay A et al. El estudio de asociación del genoma completo identifica 74 loci asociados con la educación logro. Naturaleza 533, 539–542 (2016). [PubMed: 27225129]

70. Vermeulen JM et al. Fumar y el riesgo de trastorno bipolar: evidencia de un estudio de aleatorización mendeliana bidireccional. Hermano J. Psiquiatría 218, 88–94 (2021). [PubMed: 31526406]

71. Peyrot WJ et al. ¿La asociación entre un menor logro educativo y la depresión debido a efectos genéticos compartidos? Resultados en ~25 000 sujetos. mol. Psiquiatría 20, 735–743 (2015). [PubMed: 25917368]

72. Swanson CL Jr, Gur RC, Bilker W, Petty RG y Gur RE Logro educativo premórbido en la esquizofrenia: asociación con síntomas, funcionamiento y medidas neuroconductuales. Biol. Psiquiatría 44, 739–747 (1998). [PubMed: 9798078]

73. Wishart DS et al. DrugBank 5.0: una importante actualización de la base de datos de DrugBank para 2018. Ácidos nucleicos Resolución 46, D1074–D1082 (2018). [PubMed: 29126136]

74. Mizuno A & Okada Y Caracterización biológica de los loci de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) que muestran efectos direccionales opuestos específicos de tejido. EUR. J. Hum. Genet 27, 1745-1756 (2019). [PubMed: 31296926]

75. Schrode N et al. Efectos sinérgicos de variantes comunes de riesgo de esquizofrenia. Nat. Gineta 51, 1475–1485 (2019). [PubMed: 31548722]

76. Jiang X et al. El valproato de sodio rescata la expresión de TRANK1 en células neurales derivadas de iPSC que portar una variante genética asociada con una enfermedad mental grave. mol. Psiquiatría 24, 613–624 (2019). [PubMed: 30135510]

77. Huckins LM et al. La imputación transcriptómica del trastorno bipolar y los subtipos bipolares revela 29 nuevos genes asociados. Preimpresión en bioRxiv (2017) doi:10.1101/222786.

78. Finan C et al. El genoma farmacológico y el soporte para la identificación y validación de objetivos en fármacos. desarrollo. ciencia Traducir Med 9, eaag1166 (2017). [PubMed: 28356508]

79. von Wegerer J, Hesslinger B, Berger M & Walden JA efecto antagonista del calcio del nuevo fármaco antiepiléptico lamotrigina. EUR. Neuropsychopharmacol 7, 77–81 (1997). [PubMed: 9169293]

80. Cipriani A et al. Una revisión sistemática de los antagonistas de los canales de calcio en el trastorno bipolar y algunas consideraciones para su desarrollo futuro. mol. Psiquiatría 21, 1324–1332 (2016). [PubMed: 27240535]

81. Harrison PJ, Tunbridge EM, Dolphin AC & Hall J Bloqueadores de canales de calcio controlados por voltaje para trastornos psiquiátricos: reevaluación genómica. Hermano J. Psiquiatría 216, 250–253 (2020). [PubMed: 31230606]

82. Subgrupo de Análisis de Redes y Vías del Consorcio de Genómica Psiquiátrica. Psiquiátrico Los análisis de estudios de asociación de todo el genoma implican vías neuronales, inmunitarias y de histonas. Nat. Neurosci 18, 199–209 (2015). [PubMed: 25599223]

83. Forstner AJ et al. Identificación de locus de riesgo compartido y vías para el trastorno bipolar y la esquizofrenia. PLoS One 12, e0171595 (2017). [PubMed: 28166306]

84. Grupo de Trabajo de Trastorno Bipolar y Esquizofrenia del Consorcio de Genómica Psiquiátrica. Disección genómica del trastorno bipolar y la esquizofrenia, incluidos 28 subfenotipos. Celda 173, 1705–1715.e16 (2018). [PubMed: 29906448]

85. Lee Y, Zhang Y, Kim S & Han K Disfunción sináptica excitatoria e inhibitoria en la manía: una hipótesis emergente de estudios en modelos animales. Exp. mol. Med 50, 12 (2018).

86. Skene NG et al. Identificación genética de los tipos de células cerebrales subyacentes a la esquizofrenia. Nat. gineta 50, 825–833 (2018). [PubMed: 29785013]

87. Lewis CM & Vassos E Puntuaciones de riesgo poligénico: de herramientas de investigación a instrumentos clínicos. Genoma Med 12, 44 (2020). [PubMed: 32423490]

88. Torkamani A, Wineinger NE y Topol EJ La utilidad personal y clínica de las puntuaciones de riesgo poligénico. Nat. Rev. Genet 19, 581–590 (2018). [PubMed: 29789686]

Machine Translated by Google

89. Duncan L et al. Análisis del uso y rendimiento de la puntuación de riesgo poligénico en diversas poblaciones humanas. Nat. Comun 10, 3328 (2019). [PubMed: 31346163]

90. Martín AR et al. El uso clínico de las puntuaciones de riesgo poligénicas actuales puede exacerbar las disparidades en la salud. Nat. Genet 51, 584–591 (2019). [PubMed: 30926966]

91. Coleman JRI et al. La genética del espectro del trastorno del estado de ánimo: análisis de asociación de todo el genoma de más de 185 000 casos y 439 000 controles. Biol. Psiquiatría 88, 169–184 (2020). [PubMed: 31926635]

Referencias solo de métodos

92. Moon S. et al. La matriz de biobancos de Corea: diseño e identificación de variantes de codificación asociadas con rasgos bioquímicos de la sangre. ciencia Rep. 9, 1382 (2019). [PubMed: 30718733]

93. BigdeliTB et al. Contribuciones de variantes genéticas comunes al riesgo de esquizofrenia entre personas de ascendencia africana y latina. mol. Psiquiatría 25, 2455–2467 (2020). [PubMed: 31591465]

94. Lam M et al. RICOPILI: Imputación Rápida para COnsortias PIpeLIne. Bioinformática 36, 930–933 (2020). [PubMed: 31393554]

95. Precio AL et al. El análisis de componentes principales corrige la estratificación en los estudios de asociación del genoma completo. Nat. Genet 38, 904–909 (2006). [PubMed: 16862161]

96. LohPR et al. Fases basadas en referencias utilizando el panel Haplotype Reference Consortium. Nat. Genet 48, 1443-1448 (2016). [PubMed: 27694958]

97. Das S et al. Servicio y métodos de imputación de genotipos de próxima generación. Nat. Genet 48, 1284–1287 (2016). [PubMed: 27571263]

98. McCarthy S. et al. Un panel de referencia de 64.976 haplotipos para la imputación de genotipos. Nat. Genet 48, 1279–1283 (2016). [PubMed: 27548312]

99. Chang CC et al. PLINK de segunda generación: a la altura del desafío de conjuntos de datos más grandes y ricos. Gigaciencia 4, 7 (2015). [PubMed: 25722852]

100. Willer CJ, Li Y & Abecasis GR METAL: metanálisis rápido y eficiente de escaneos de asociación de todo el genoma. Bioinformática 26, 2190–2191 (2010). [PubMed: 20616382]

101. Demontis D et al. Descubrimiento de los primeros loci de riesgo significativos en todo el genoma para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Nat. Genet 51, 63–75 (2019). [PubMed: 30478444]

102. Nievergelt CM et al. Metanálisis internacional de estudios de asociación del genoma completo del TEPT identifica loci de riesgo genético específicos de sexo y ascendencia. Nat. Comun 10, 4558 (2019). [PubMed: 31594949]

103. Purves KL et al. Un papel importante para la variación genética común en los trastornos de ansiedad. mol. Psiquiatría 25, 3292–3303 (2020). [PubMed: 31748690]

104. YuD et al. Interrogar los determinantes genéticos del síndrome de Tourette y otros trastornos de tics a través de estudios de asociación del genoma completo. Soy. J. Psiquiatría 176, 217–227 (2019). [PubMed: 30818990]

105. Watson HJ et al. El estudio de asociación del genoma completo identifica ocho loci de riesgo e implica orígenes psiquiátricos metabo para la anorexia nerviosa. Nat. Genet 51, 1207–1214 (2019). [PubMed: 31308545]

106. Grove J. et al. Identificación de variantes de riesgo genético comunes para el trastorno del espectro autista. Nat. Genet 51, 431–444 (2019). [PubMed: 30804558]

107. Quinlan AR & Hall IM BEDTools: un conjunto flexible de utilidades para comparar características genómicas. Bioinformática 26, 841–842 (2010). [PubMed: 20110278]

108. Watanabe K, Taskesen E, van Bochoven A y Posthuma D Mapeo funcional y anotación de asociaciones genéticas con FUMA. Nat. Comun 8, 1826 (2017). [PubMed: 29184056]

109. Zeisel A et al. Arquitectura molecular del sistema nervioso del ratón. Celda 174, 999–1014.e22 (2018). [PubMed: 30096314]

110. Saunders A et al. Diversidad molecular y especializaciones entre las células del ratón adulto cerebro. Celda 174, 1015–1030.e16 (2018). [PubMed: 30096299]

111. Habib N et al. RNA-seq de núcleo único masivamente paralelo con DroNc-seq. Nat. Métodos 14, 955–958 (2017). [PubMed: 28846088]

Machine Translated by Google

112. Lago BB et al. Análisis integrador unicelular de estados transcripcionales y epigenéticos en humanos cerebro adulto. Nat. Biotecnología 36, 70–80 (2018). [PubMed: 29227469]

113. Consorcio del Proyecto 1000 Genomas et al. Una referencia mundial para la variación genética humana. Naturaleza 526, 68–74 (2015). [PubMed: 26432245]

114. Kamitaki N et al. Los genes del complemento contribuyen a la vulnerabilidad sesgada por el sexo en diversos trastornos. Naturaleza 582, 577–581 (2020). [PubMed: 32499649]

115. Browning SR & Browning BL Fases de haplotipos rápidas y precisas e inferencia de datos faltantes para estudios de asociación del genoma completo mediante el uso de agrupamiento de haplotipos localizados. Soy. J. Hum. Genet 81, 1084–1097 (2007). [PubMed: 17924348]

116. Imputación del genotipo Browning BL & Browning SR con millones de muestras de referencia. Soy. j Tararear. Genet 98, 116–126 (2016). [PubMed: 26748515]

117. Lee SH, Goddard ME, Wray NR y Visscher PM Un mejor coeficiente de determinación para el análisis del perfil genético. Gineta. Epidemiol 36, 214–224 (2012). [PubMed: 22714935]

118. Holanda D et al. Más allá de la heredabilidad de SNP: poligenicidad y capacidad de descubrimiento de fenotipos estimados con un modelo de mezcla gaussiana univariante. PLoS Genet 16, e1008612 (2020). [PubMed: 32427991]

119. Hemani G, Tilling K & Davey Smith G Orientación de la relación causal entre rasgos medidos de manera imprecisa utilizando datos de resumen de GWAS. PLoS Genet 13, e1007081 (2017). [PubMed: 29149188]

120. Hemani G et al. La plataforma MR-Base admite la inferencia causal sistemática en todo el ser humano fenómeno Elife 7, e34408 (2018). [PubMed: 29846171]

121. Verbanck M, Chen CY, Neale B & Do R Detección de pleiotropía horizontal generalizada en relaciones causales inferidas de la aleatorización mendeliana entre rasgos complejos y enfermedades. Nat. Genet 50, 693–698 (2018). [PubMed: 29686387]

122. Hubel C et al. La genómica del porcentaje de grasa corporal puede contribuir al sesgo sexual en la anorexia nerviosa. Soy. J.Med. Gineta. B Neuropsiquiatría. Genet 180, 428–438 (2019). [PubMed: 30593698]

Machine Translated by Google

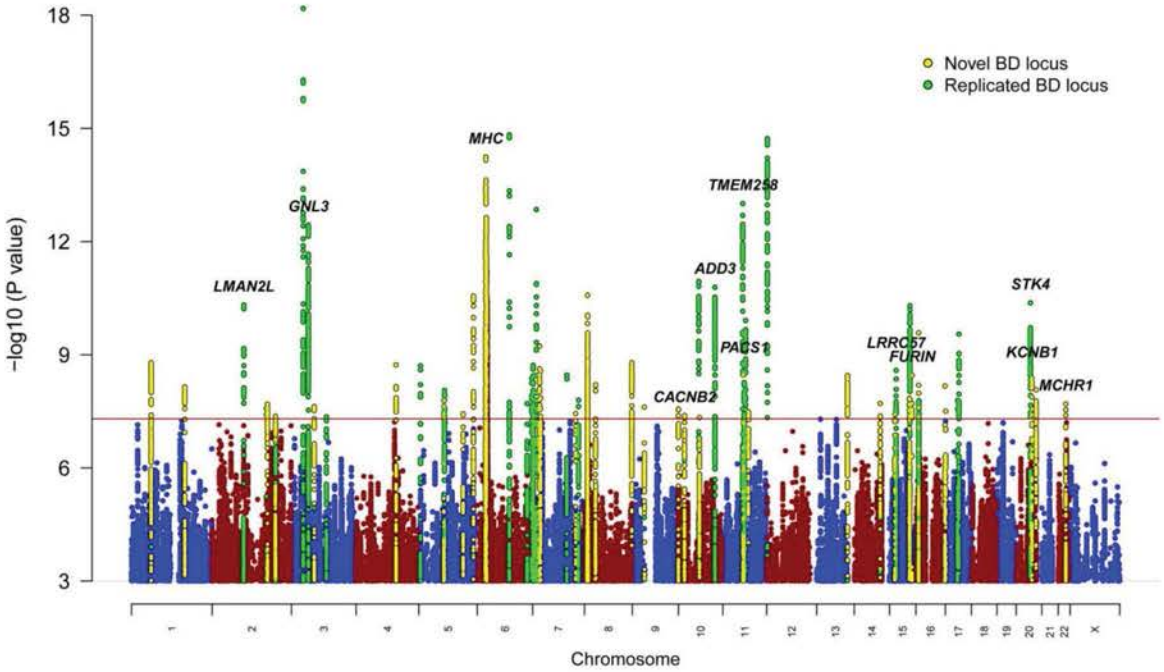

Figura 1 |. Diagrama de Manhattan de metanálisis de asociación de todo el genoma de 41 917 casos de trastorno bipolar y 371 549 controles.

El eje X muestra la posición genómica (cromosomas 1–22 y X) y la significación y- eje muestra estadística como −log10(valor). los valores son bilaterales y se basan en un metanálisis de efectos fijos ponderados de varianza inversa. La línea roja muestra el genoma completo < 5 × 10−8). Los SNP de significación (verde para PAG en los loci significativos de todo el genoma están coloreados como umbral los loci previamente asociados con el trastorno bipolar (BD) y amarillo para las asociaciones novedosas de este estudio. Los genes etiquetados son aquellos priorizados por análisis integradores de eQTL o genes notables en loci nuevos (MHC ,). CACNB2 , KCNB1

Machine Translated by Google

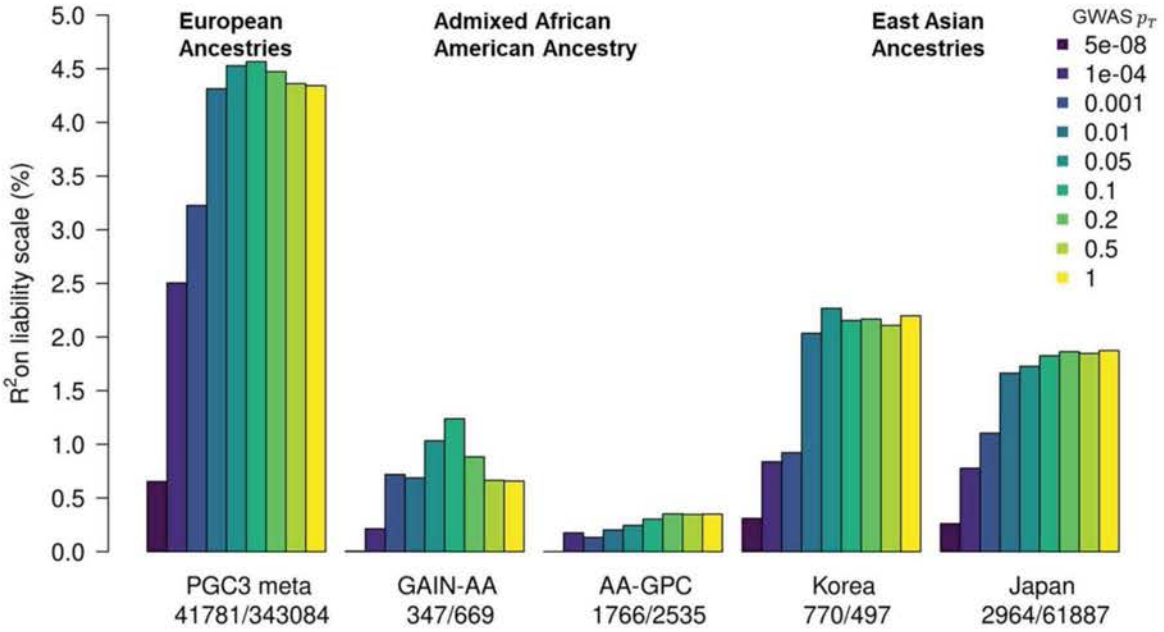

Figura 2 |. Variación fenotípica en el trastorno bipolar explicada por puntajes de riesgo poligénico.

La varianza explicada se presenta en la escala de responsabilidad, asumiendo una prevalencia de trastorno bipolar del 2% en la población. Para las ascendencias europeas, los resultados que se muestran son los valores medios ponderados de R2 en las 57 cohortes del metanálisis PGC3, ponderados por la cohorte efectiva. Los números de casos y controles se muestran de izquierda a derecha debajo del gráfico de barras para cada estudio. GWAS SNP del descubrimiento GWAS; GAIN-AA, cohorte afroamericana de la Red de Información de la Asociación Genética; AA-GPC, Cohorte de Psiquiatría Genómica Afroamericana. p_T, el color de las barras representa el umbral de valor utilizado para seleccionar

Machine Translated by Google

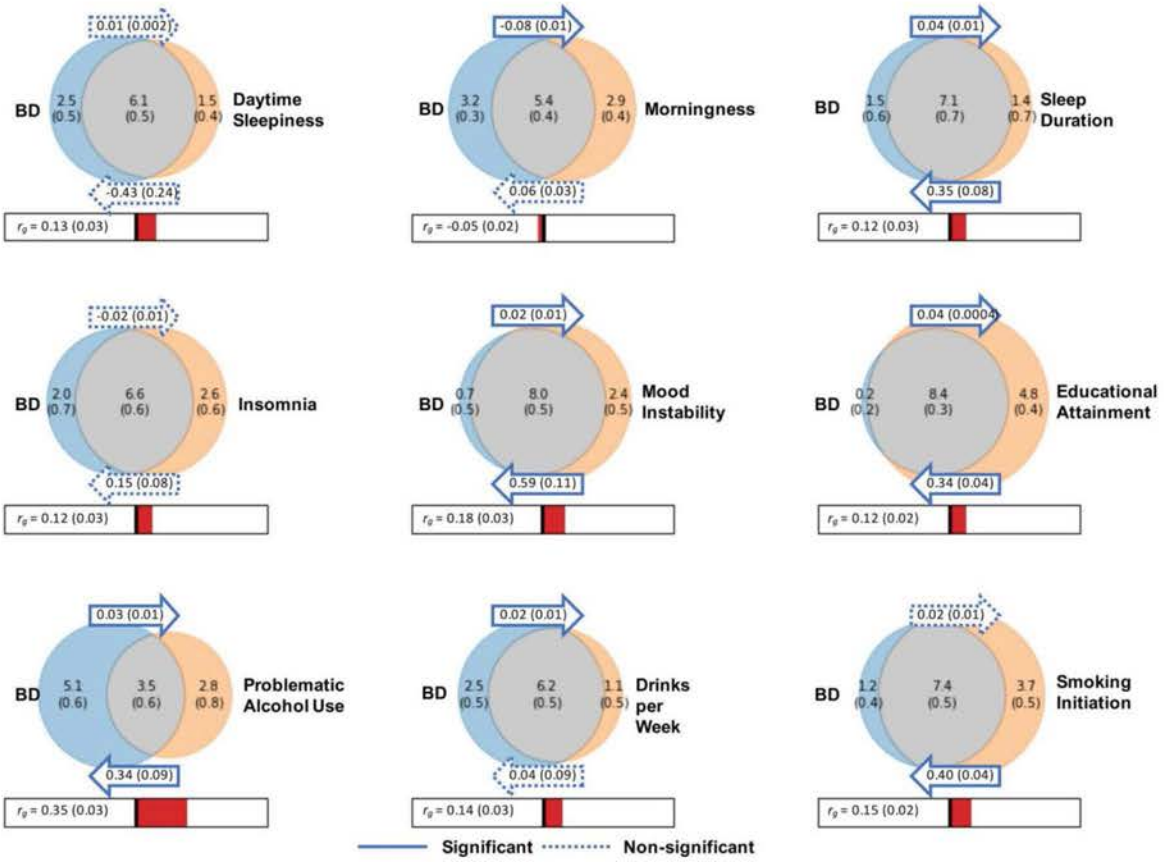

Figura 3 |. Relaciones entre el trastorno bipolar y los factores de riesgo modificables basados en correlaciones genéticas, aleatorización mendeliana basada en estadísticas resumidas generalizadas y modelado de mezcla gaussiana bivariada.

Los diagramas de Venn representan los resultados de MiXeR del número estimado de variantes influyentes compartidas entre el trastorno bipolar (BD) y cada rasgo de interés (gris), único para BD (azul) y único para el rasgo de interés (naranja). El número de variantes influyentes y el error estándar se muestran en miles. El tamaño de los círculos refleja la poligenicidad de cada rasgo, correspondiendo los círculos más grandes a una mayor poligenicidad. La correlación genética r estimada (g) entre BD y cada rasgo de interés y el error estándar de la regresión de LD Score se muestra debajo del diagrama de Venn correspondiente, con una escala adjunta (-1 a +1). Las flechas encima y debajo de los diagramas de Venn indican los resultados de la aleatorización mendeliana basada en estadísticas de resumen generalizadas (GSMR) de BD en el rasgo de interés y el rasgo de interés en BD, respectivamente. El tamaño del efecto GSMR y el error estándar se muestran dentro de la flecha correspondiente. Las flechas continuas indican una relación significativa 10−3), y las discontinuas y el resultado, después de la corrección PAGentre la exposición < 1,47 × por comparaciones múltiples (las flechas indican una relación no significativa.

Machine Translated by Google

Tabla 1 |

Loci significativos en todo el genoma para el trastorno bipolar a partir de un metanálisis de 41 917 casos y 371 549 controles

Lugar geométrico	CHR	PA	SNP	PAG	O sí		A1/ A2	A1 freq en controles	Anterior informe^ para BD (cita)	Nombre para el locus nuevo +	Anterior informe^ para trastornos psiquiátricos
1	1	61105668	rs2126180	1.6E-09	1.058	0.009	A/ —	0.457		LINC01748	
2	1	163745389	rs10737496	7.2E-09	1.056	0.009	C/T	0.444		NUF2	CDG
3*	2	97416153	rs4619651	4.8E-11	1.068	0.010	A	0.670	LMAN2L (PGC2)		CDG
4	2	166152389	rs17183814	2.7E-08	1.108	0.019	A	0.924	SCN2A (PGC2)		
5	2	169481837	rs13417268	2.1E-08	1.064	0.011	C/ —	0.758		CERS6	
6	2	193738336	rs2011302	4.3E-08	1.055	0.010	A/ T	0.377		PCGEM1	CDG
7	2	194437889	rs2719164	4.9E-08	1.053	0.010	A/ —	0.564	intergénico (PGC2)		CDG
8*	3	36856030	rs9834970	6.6E-19	1.087	0.009	C/T	0.481	TRAMO1 (PGC2)		SCZ CDG
9*	3	52626443	rs2336147	3.6E-13	1.070	0.009	T/C	0.498	ITIH1 (PGC2)		SCZ CDG
10	3	70488788	rs115694474	2.4E-08	1.068	0.012		T/ A	0.799		MDFIC2	
11	3	107757060	rs696366	4.5E-08	1.053	0.009		C/ A	0.550	CD47 (PGC2)		
12*	4	123076007	rs112481526	1.9E-09	1.065	0.011	A	0.256		KIAA1109	Maryland
13*	5	7542911	rs28565152	2.0E-09	1.070	0.011	A/ —	0.238	ADCY2 (PGC2)		
14*	5	78849505	rs6865469	1.7E-08	1.060	0.010	T/ —	0.274		HOMER1	
15	5	80961069	rs6887473	8.8E-09	1.062	0.011	A	0.739	SSBP2 (PGC2)		
—*	5	137712121	rs10043984	3.7E-08	1.062	0.011	T/C	0.236		KDM3B	CDG
17	5	169289206	rs10866641	2.8E-11	1.065	0.009	T/C	0.575		MUELLE2	
18*	6	26463575	rs13195402	5.8E-15	1.146	0.018	T	0.919		CMH	Doctor en Medicina, SCZ, CDG, ÁNIMO
19*	6	98565211	rs1487445	1.5E-15	1.078	0.009	T/C	0.487	POU3F2 (PGC2)		CDG
20	6	152793572	rs4331993	2.0E-08	1.056	0.010	A/ T	0.382	SYNE1 (Verde 2013)		
21*	6	166995260	rs10455979	4.2E-09	1.057	0.010	C	0.500	RPS6KA2 (PGC2)		
22*	7	2020995	rs12668848	1.9E-09	1.059	0.010	A	0.575	MAD1L1 (Hou 2016, Ikeda 2017)		Doctor en Medicina, SCZ, CDG

Machine Translated by Google

Lugar geométrico	CHR	PA	SNP	PAG	O sí		A1/A2	A1 freq en controles	Anterior informe^ para BD (cita)	Nombre para el locus nuevo +	Anterior informe^ para trastornos psiquiátricos
23*	7	11871787	rs113779084	1.4E-13	1.079	0.010	A/—	0.299	THSD7A (PGC2)		
24*	7	21492589	rs6954854	5.9E-10	1.060	0.009	A	0.425		SP4	
25	7	24647222	rs12672003	2.7E-09	1.096	0.016	A	0.113		MPP6	SCZ, CDG, ÁNIMO
26	7	105043229	rs11764361	3.5E-09	1.063	0.010	A/—	0.668	SRPK2 (PGC2)		SCZ, TEA, CDG
27	7	131870597	rs6946056	3.7E-08	1.055	0.010	C/A	0.623		PLXNA4	
28	7	140676153	rs10255167	1.6E-08	1.068	0.012	A/—	0.778	MRPS33 (PGC2)		CDG
29*	8	9763581	rs62489493	2.6E-11	1.094	0.014	C	0.128		miR124–1	SCZ, ALC, TEA
30*	8	10226355	rs3088186	2.1E-08	1.058	0.010	T/C	0.287		MSRA	SCZ, ALC, TEA
31	8	34152492	rs2953928	6.3E-09	1.124	0.020	A/—	0.067		RP1–84O15.2 (ARNlinc)	SCZ, TDAH, CDG
32*	8	144993377	rs6992333	1.6E-09	1.062	0.010	A	0.410		PLEC	
33	9	37090538	rs10973201	2.5E-08	1.101	0.017	C/T	0.110		ZCCHC7	Doctor en Medicina, CDG, ÁNIMO
34*	9	141066490	rs62581014	2.8E-08	1.067	0.012	T/C	0.366		TUBBP5	
35*	10	18751103	rs1998820	4.1E-08	1.087	0.015	T/A	0.886		CACNB2	SCZ CDG
36*	10	62322034	rs10994415	1.1E-11	1.125	0.017	C/T	0.082	ANK3 (PGC2)		
37	10	64525135	rs10761661	4.7E-08	1.053	0.009	T/C	0.472		ALHARACA	
38*	10	111648659	rs2273738	1.6E-11	1.096	0.014	T/C	0.135	AÑADIR3 (Charney 2017, PGC2)		
39*	11	61618608	rs174592	9.9E-14	1.074	0.010	A	0.395	FADS2 (PGC2)		Doctor en Medicina, CDG, ÁNIMO
40	11	64009879	rs4672	3.4E-09	1.107	0.017	A/—	0.083		FKBP2	
41*	11	65848738	rs475805	2.0E-09	1.070	0.011	A/—	0.767	PACS1 (PGC2)		
42*	11	66324583	rs678397	5.5E-09	1.056	0.009	T/C	0.457	——(PGC1, PGC2)		
43*	11	70517927	rs12575685	1.2E-10	1.067	0.010	A/—	0.327	VÁSTAGO2 (PGC2)		Maryland
44	11	79092527	rs12289486	3.3E-08	1.086	0.015	T/C	0.115	ODZ4 (PGC1)		
45*	12	2348844	rs11062170	1.9E-15	1.081	0.010	C/—	0.333	CACNA1C (PGC2)		SCZ, CDG, ÁNIMO
46	13	113869045	rs35306827	3.6E-09	1.068	0.011	A	0.775		CUL4A	

Machine Translated by Google

Lugar geométrico	CHR	PA	SNP	PAG	O sí		A1/ A2	A1 freq en controles	Anterior informe^ para BD (cita)	Nombre para el locus nuevo +	Anterior informe^ para trastornos psiquiátricos
47	14	99719219	rs2693698	2.0E-08	1.055	0.009	A	0.551		BCL11B	SCZ CDG
48*	15	38973793	rs35958438	3.8E-08	1.066	0.012	A	0.772		C15orf53	CDG
49*	15	42904904	rs4447398	2.6E-09	1.086	0.014	A/ C	0.131	ESTRELLA9 (PGC2)		
50	15	83531774	rs62011709	1.4E-08	1.064	0.011	T/ A	0.747		HOMER2	SCZ
51*	15	85149575	rs748455	5.0E-11	1.070	0.010	T/C	0.719	ZNF592 (PGC2)		SCZ CDG
52	15	91426560	rs4702	3.5E-09	1.059	0.010	A	0.446		furín	SCZ CDG
53	—	9230816	rs28455634	2.6E-10	1.065	0.010	A	0.620		C16orf72	
54	—	9926348	rs7199910	1.7E-08	1.057	0.010	T	0.312	GRIN2A (PGC2)		SCZ CDG
55	—	89632725	rs12932628	6.7E-09	1.058	0.010	T/ —	0.487		RPL13	
56	17	1835482	rs4790841	3.1E-08	1.075	0.013	T/C	0.151		RTN4RL1	
57	17	38129841	rs11870683	2.8E-08	1.059	0.010	T/ A	0.650	ERBB2 (Hou 2016)		
58	17	38220432	rs61554907	1.6E-08	1.091	0.015	T/ —	0.124	ERBB2 (Hou 2016)		
59*	17	42191893	rs228768	2.8E-10	1.067	0.010	T	0.294	HDAC5 (PGC2)		
60*	20	43682551	rs67712855	4.2E-11	1.070	0.010	T/ —	0.687	STK4 (PGC2)		
61*	20	43944323	rs6032110	1.0E-09	1.059	0.009	A/ —	0.512	WFDC12 (PGC2)		
62*	20	48033127	rs237460	4.3E-09	1.057	0.009	T/C	0.412		KCNB1	CDG
63	20	60865815	rs13044225	8.5E-09	1.056	0.010	A	0.440		OSBPL2	
64	22	41153879	rs5758064	2.0E-08	1.054	0.009	T/C	0.523		SLC25A17	Doctor en Medicina, SCZ. CDG, ÁNIMO

CHR, cromosoma; PA: posición del par de bases GRCh37; SNP, polimorfismo de un solo nucleótido; OR, razón de probabilidades; se, error estándar, A1, alelo probado; A2, otro alelo; frecuencia, frecuencia; TB, trastorno bipolar; CDG, Cross-disorder GWAS del Psychiatric Genomics Consortium; MD, depresión mayor; SCZ, esquizofrenia; ÁNIMO, trastornos del estado de ánimo; TEA, trastorno del espectro autista; ALC, trastorno por consumo de alcohol o consumo problemático de alcohol; TDAH Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

*

El locus se superpone con el locus significativo de todo el genoma para el trastorno bipolar I.

^

El informe anterior se refiere a la asociación previa de un SNP en el locus con el trastorno psiquiátrico en el significado de todo el genoma. PGC1 = IDPM 21926972; PGC2 = IDPM 31043756; Hou 2016 = PMID 27329760; Ikeda 2017 = PMID 28115744; Verde 2013 = PMID 22565781; Charney 2017 = PMID 28072414.

+

Los nuevos loci se nombran usando el gen más cercano al índice SNP. PAGlos valores son bilaterales y se basan en efectos fijos ponderados de varianza inversa metanálisis.