

Genoma Humano y Psiquiatría

Dr. Humberto Nicolini

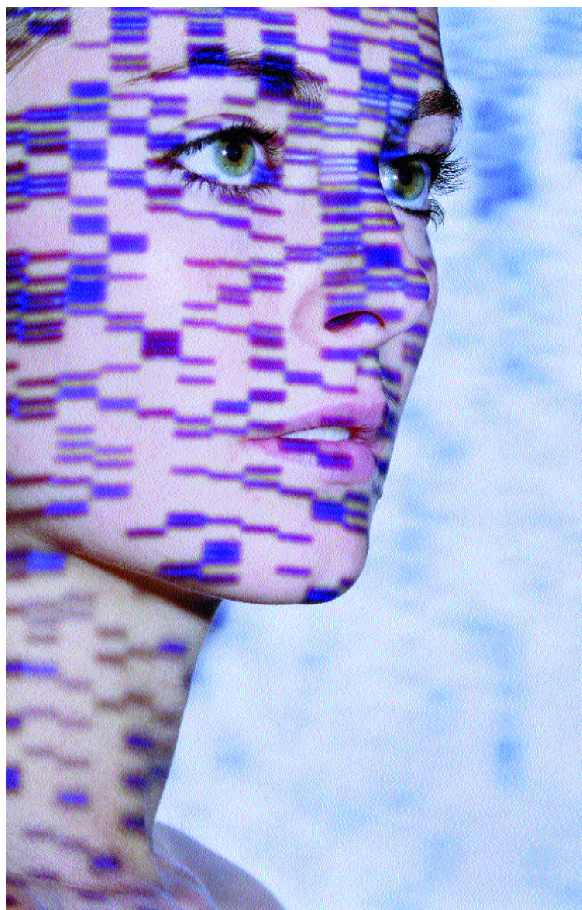
La búsqueda de los genes de vulnerabilidad para las enfermedades mentales, promete brindarnos un importante número de nuevos descubrimientos de los procesos anormales que tienen lugar en el cerebro de los pacientes psiquiátricos y de las personas normales. Cada individuo es portador de cerca de 40,000 genes,¹ a partir de los cuales se generan diferentes productos proteicos que a su vez, contribuyen a la formación de las características tanto biológicas como conductuales de los individuos. No es fácil entender la genética de las enfermedades mentales. Los genes únicos, como aquellos responsables de enfermedades como la anemia de las células falciformes o la corea de Huntington, no son suficientes para explicar la enfermedad mental, la cual se comporta con un patrón característico de enfermedades con mutaciones de alta prevalencia en la población general (cerca del 5%).^{2,3} Por otro lado, aún no sabemos cuántos genes puedan contribuir a una enfermedad mental en particular, y todavía tendremos que comprender, mucho más claramente, la manera en la que el medio ambiente determina nuestra conducta. En este sentido, en cuanto a la contribución del medio ambiente ha sido un campo difícil de estudiar, y en particular lo que respecta a su interacción con la biología del individuo para los trastornos mentales. Sin embargo, otras enfermedades como el cáncer del pulmón nos han dado un claro ejemplo de esta interacción entre los genes y el medio ambiente. En donde sólo los individuos portadores de ciertos genes de riesgo (como es el caso del gene p53), y que a su vez se exponen a un factor ambiental particular (como el fumar cigarrillos), son quienes van a desarrollar la patología. Ninguno de los factores por separado son suficientes en sí mismos para generar la enfermedad y sólo la desafortunada coincidencia de ambos produce el cáncer. Lamentablemente, para esta enfermedad tanto la variante genética de riesgo como el factor ambiental (fumar) son muy frecuentes en la población dando como resultado un problema de salud pública.

Por otro lado, en cuanto a los avances en particular del campo biológico en el entendimiento de la herencia, el proyecto del genoma humano ha sido un importante propulsor en la generación de nuevo conocimiento debido a la gran cantidad de tecnología que se ha desarrollado. Ya es posible llevar a cabo, en algunas el diagnóstico genético molecular para la psiquiatría (como es la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y la disquinesia tardía inducida por antipsicóticos), pero en otras enfermedades interviene un numeroso grupo de genes, y en otras más estamos ayudando a orientar en la terapéutica psicofarmacológica.

Mucha de la información en genética psiquiátrica provenía de la epidemiología genética. No fue sino hasta la década de los años ochenta, con el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, y desde luego con la aparición del proyecto “Genoma Humano” cuando surgieron esperanzas de un nuevo conocimiento, a partir principalmente de dos metodologías—los estudios de ligamiento génico o “Linkage” y los estudios de asociación con genes candidatos. El estudio de la conducta, tanto la normal como la patológica, siempre ha presentado problemas especiales. En términos de genética humana el fenotipo conductual es difícil de definir de una manera enteramente objetiva. En este sentido los estudiosos de la conducta humana han tenido problemas para llegar a consensos universales en cuanto a las definiciones conductuales, taxonomía, y métodos de medición o evaluación. No es sino hasta finales de la década de 1980, en que se empiezan a tener taxonomías verdaderamente universales, para los problemas de conducta. Este hecho es muy significativo en cuanto al campo de la genética psiquiátrica ya que permite tener un desarrollo importante de la investigación de índole colaborativo internacional para la búsqueda de genes de patologías mentales. En este sentido también se ha dado la estandarización (traducción del inglés a varios idiomas y confiabilidad, principalmente) de diversos instrumentos clinimétricos para el diagnóstico de enfermedades mentales en los estudios de genética como el Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) y el Family Interview for Genetic Studies (FIGS), elaborados ambos por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH).

Por otro lado, estos avances en psiquiatría clínica coinciden con la expansión de las técnicas de manipulación de los ácidos nucleicos y su aplicación en la medicina humana, también llamado este campo como “medicina genómica” (MG). En este campo de la MG uno de los temas de mayor interés es el de la conducta humana tanto por sus alcances especulativos como los aspectos éticos de su aplicación. El proyecto genoma humano ha llegado a término, cuando menos en su primera etapa de secuenciar todos los nucleótidos constitutivos de nuestra información. Ahora estamos en el proceso de llegar a entender cabalmente todo este cúmulo de información y sus repercusiones en el tratamiento de la enfermedad mental. Sin embargo, a pesar de todas estas condiciones ideales, los estudios de mapeo génico en el campo de la psiquiatría no han cumplido adecuadamente las expectativas de los investigadores por diversas razones.

En primer lugar, porque los primeros resultados de este tipo de investigaciones arrojaron datos positivos de ligamiento, seguidos inmediatamente de otro estudio con metodologías prácticamente idénticas que arrojaron resultados contradictorios.^{4,5} Esta controversia en los resultados generó mucho desconcierto sobre la verdadera fortaleza de los estudios de enlace. Las principales explicaciones que se han dado por no haber obtenido los



resultados esperados se refieren a la hipótesis de que las enfermedades mentales raramente son el resultado de la alteración de un solo gen. Por otro lado, es muy probable que existan formas tanto genéticas como ambientales para todas las enfermedades psiquiátricas principales (trastornos del eje I del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV*), lo que se traduce en un gran número de fenocopias (formas no genéticas), y si no conocemos la proporción de cada una, nuestras estimaciones del análisis estadístico de los resultados pueden estar equivocadas. Otra razón más, es que no sabemos con precisión cómo se heredan y tampoco se han podido distinguir claramente las diferencias clínicas que hay entre las diferentes maneras de

transmitir la enfermedad. Es indispensable conocer con exactitud todos estos parámetros antes de llevar a cabo un análisis de enlace genético. Por estas razones, actualmente se prefiere emplear estrategias de estadística no paramétrica, como el análisis de familias constituidas por ambos padres y dos hermanos afectados.^{2,6} La gran cantidad de familias de este tipo permite estimar mejor los índices estadísticos del mapeo de genes sin necesidad de especificar los parámetros de la herencia, por lo que se cree es la mejor estrategia para efectuar dichos estudios (con este tipo de estrategia se han logrado identificar genes para la diabetes mellitus, cáncer de mama y obesidad). Sin embargo, la dificultad para recoger la cantidad necesaria de este material biológico, disminuye la factibilidad de estos estudios, y donde el esfuerzo radica en lograr consorcios internacionales en poblaciones similares. Estas características, aunadas a una lengua común, creo dan lugar a que este tipo de estudios en Latinoamérica florezcan de una manera importante, y podamos contribuir significativamente al avance de la ciencia en el ámbito de la psiquiatría. **PSI**

Referencias

1. Licinio J, Wong M. *Pharmacogenomics: The search for individual therapies*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH;2002.
2. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996;273:1516-1517.
3. Nicolini H, Pérez-Rincón H, Cruz C, Fresán Orellana A. Bases Genéticas de la Mente. *Editorial del Instituto Mexicano de Psiquiatría*. 1999:1.
4. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature*. 1987; 325:783-787.
5. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA, et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature*. 1989;342:238-243.
6. Reich T. A genomic survey of alcohol dependence and related phenotypes: results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA). *Alcohol Clin Exp Res*. 1996;20(8 Suppl):133A-137A.
7. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3 6 and 8. Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. *Am J Med Genet*. 1996;67:580-594.