



Asociación del Trastorno Bipolar con 30 *loci* diferentes en el genoma humano

► El Trastorno Bipolar (TBP) es una de las enfermedades psiquiátricas con mayor porcentaje de heredabilidad, la literatura especializada reporta más de un 70% de contribución genética en su etiología.

Para identificar las regiones génicas asociadas a las enfermedades se utiliza un método de estudio genético llamado "Asociación del genoma completo" (en inglés, GWAS - Genome-wide association study) en donde se identifica las posiciones genéticas (*loci*) mediante un diseño metodológico de casos y controles que podrían estar relacionadas con fenotipos clínicos observables.

El primer esfuerzo colaborativo global para encontrar variantes genéticas comunes asociadas al TBP fue llevado a cabo por el Consorcio de Genómica Psiquiátrica en 2011 e incluyó a 7481 pacientes y 9250 controles con el cual se lo-

graron identificar ocho *loci*, los cuales podrían explicar hasta el 30% de la heredabilidad en pacientes bipolares.

En un nuevo esfuerzo el mismo consorcio publicó en 2019 los resultados de un segundo GWAS que involucra 20 352 casos y 31 358 controles de descendencia europea (con población de 14 países europeos, Estados Unidos de Norteamérica y Australia). Se localizaron 30 *loci* asociados al fenotipo bipolar, de los cuales ocho también han sido reportados en GWAS de esquizofrenia, evidenciando así la gran correlación genética entre estas dos entidades clínicas ($r_g = 0.70$, s.e.m. = 0.020). La correlación genética del TBP con la esquizofrenia fue mayor que la mostrada con el trastorno depresivo mayor ($r_g = 0.35$, s.e.m = 0.026).

Ninguno de los *loci* identificados en este estudio asociativo con TBP se compartían con los 44 *loci* identificados en el más reciente GWAS sobre el trastorno depresivo mayor.

Entre otros fenotipos psiquiátricos correlacionados genéticamente con el TBP se encontró al espectro autista ($r_g = 0.18$, $p = 2 \times 10^{-4}$), la anorexia nervosa ($r_g = 0.23$, $p = 9 \times 10^{-8}$), así como la ansiedad ($r_g = 0.21$, $p = 9 \times 10^{-8}$).

Para explorar a profundidad la genética de los subtipos fenotípicos se realizó un sub análisis enfocado en tres entidades clínicas observables del espectro bipolar: Trastorno

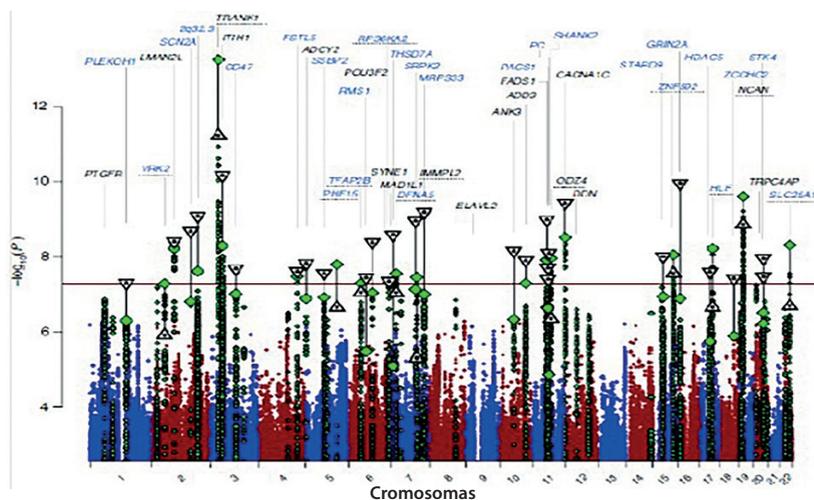


Figura 1. Gráfica de Manhattan donde se muestran todos los *loci* estudiados en el GWAS relacionados con TBP, aquellos que rebasan la línea umbral roja muestran asociación estadísticamente significativa con el fenotipo de TBP.

Adaptado de: Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskov V, et al. Genome-wide association study identifies 30 *loci* associated with bipolar disorder. *Nature Genetics* 2019;5:793-803. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8>

Bipolar tipo I (TBP-I), Trastorno Bipolar tipo II (TBP-II) y trastorno esquizoafectivo (TEA), donde se observaron variantes en al menos 14 *loci* diferentes entre los tres, presentando a su vez con numerosos otros *loci* concordantes, lo cual valida la división fenotípica de entidades pertenecientes al mismo espectro clínico y genético.

Por último, se realizó un análisis de riesgo poligénico para explorar la relación de riesgo agregado entre el fenotipo de la esquizofrenia, el trastorno depresivo mayor y los diferentes subtipos de TBP, encontrándose una correlación genética mayor entre la esquizofrenia y el TBP- I ($r_g = 0.71$, s.e.m. = 0.025) que con el TBP-II ($r_g = 0.51$, s.e.m. = 0.072), en especial si se había presentado psicosis alguna vez en la vida. Por el contrario, el trastorno depresivo mayor mostró una mayor correlación genética con el TBP-II ($r_g = 0.69$, s.e.m. = 0.093) que con el TBP- I ($r_g = 0.30$, s.e.m. = 0.028).

Entre los *loci* nuevamente identificados se encuentran regiones codificadoras de diversos canales iónicos como los son canales de calcio *CACNA1C*, los transportadores celulares como *SCN2A*, *SLC4A1*, de glicoproteínas como *LMAN2L*, receptores a neurotransmisores como *GRIN2A*, componen-

tes sinápticos como *RIMS1*, *ANK3*, *SHANK2*, genes codificantes de proteínas implicadas en procesos de señalización intracelular como *PLEKHO1*, *ADCY2* y *HFA*, genes relacionados con el desarrollo neuronal como *ODZ4* u otros involucrados en la desacetilación de histonas como HDAC por sólo nombrar 13 de los 30 *loci* descritos.

Todos estos *loci* identificados nos dan más luz sobre la compleja etiología del espectro bipolar y la correlación genética tan importante que existe entre este fenotipo y la esquizofrenia. A pesar de que aún se requieren estudios confirmatorios para todos los *loci*, conocer la localización genómica asociada a la TBP nos abre el panorama en la investigación para nuevas dianas terapéuticas, modelos animales de la enfermedad, calculadoras de riesgo poligénico, entre otros.

Joanna Jiménez Pavón

Bibliografía

Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S et al. Genome-wide association study identifies 30 *loci* associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 2019;51(5):793-803. doi: 10.1038/s41588-019-0397-8