



Genética psiquiátrica

► La genética en psiquiatría siempre ha sido difícil de definir; algunos autores como Stephen Faraone han intentado hacerlo desde 1999 y dicho autor nos ofrece una definición que hasta la fecha seguimos utilizando (con pocos cambios) que dice: “Existe la casi la universal creencia de que la familia influye en la salud mental de sus miembros, esto es un axioma en la genética psiquiátrica, y es cierto, la familia es su unidad básica de análisis”... también este autor nos hace ver que el concepto de genética psiquiátrica es en realidad una versión abreviada de “genética epidemiológica en psiquiatría” lo cual es útil e importante de entender, ya que nos hace comprender que una parte relevante de esta disciplina descansa en ver diferencias en las presentaciones clínicas de las conductas anormales a nivel poblacional, lo cual no es posible si no tomamos en consideración el análisis de factores de salud pública y epidemiológicos. Siguiendo esta línea de pensamiento, autores clásicos como Newton Morton (fallecido en febrero de 2018), impulsó la necesidad de conocer y entender la epidemiología genética en las enfermedades complejas, sugiriendo que: “la epidemiología genética es una ciencia que trata con las causas, distribución y control de la enfermedad en una población”, lo cual incluye, por supuesto, a las enfermedades mentales. Dada la relevancia del ambiente y de las características de la población en la génesis de las enfermedades mentales, no es de sorprenderse que dentro de la genética psiquiátrica se de una gran relevancia a los factores no biológicos para entender el origen de la psicopatología, aunque claro está, es algo que complica mucho al generar modelos predictivos de dichas enfermedades, ya que el medio ambiente también es extremadamente difícil de medir. Una manera clásica de empezar a desglosar el peso de los factores ambientales y genéticos en las enfermedades mentales es recurrir a los estudios de gemelos, a los de adopción y a los cálculos de heredabilidad. Va más allá del interés de esta revisión analizar y discutir los clásicos estudios de estas áreas que sentaron las bases de la genética de la conducta humana, pero los autores sí mencionan algunas características importantes a tener en consideración para interpretar los mismos en genética psiquiátrica. Sullivan plantea que los estudios de gemelos en psiquiatría exploran las tasas de concordancia para las enfermedades mentales. Haciendo una primera reflexión, existe una diferencia entre las tasas de concordancia (el hecho de que un gemelo, con el antecedente de una enfermedad mental, influye en la probabilidad de que el otro gemelo también la padezca) entre gemelos monocigotos (idénticos, compartiendo casi

el 100% de su información genética) al compararlos con las tasas de concordancia entre gemelos dicigotos (no idénticos, comparten en promedio el 50% de su información genética), lo cual es lo que vemos habitualmente en psiquiatría: tasas de concordancia más altas entre gemelos idénticos al compararlos con gemelos no idénticos; por otro lado, los estudios de niños dados en adopción exploran la influencia de la exposición o no a un progenitor con una psicopatología dada y si esto influye en la probabilidad de que se presente una enfermedad mental. La mayor parte de los estudios de adopción en psiquiatría muestran que parece influir más el componente biológico que el ambiental para desarrollar una psicopatología, con notables excepciones como los trastornos depresivos y los trastornos por abuso de sustancias. Finalmente, existen los cálculos de heredabilidad de las enfermedades mentales, que tienen varios puntos relevantes que deben aclararse antes de ser interpretados. Lo primero importante de señalar es que el cálculo de heredabilidad es una medida que permite estimar la varianza de un fenotipo dado (psiquiátrico), del que debemos conocer previamente la varianza aditiva y la varianza fenotípica de la conducta patológica de estudio en una población dada, en un momento del tiempo dado. Este concepto debe interpretarse desde la genética de poblaciones y en resumen, intenta calcular el porcentaje de la varianza del fenotipo que se puede explicar por factores genéticos y qué tanto de dicha varianza se atribuye a factores ambientales. Ha sido muy mal utilizado este concepto matemático en el pasado y se tiende a asumir que a cálculos más elevados de heredabilidad (mayores a 0.5 o 50%) mayor debe ser la base genética de la enfermedad (lo cual no es del todo cierto, pues explica más bien la varianza del fenotipo psiquiátrico, no su génesis) y, por lo tanto, más fácil debe ser encontrar variantes genéticas asociadas a dicha enfermedad mental. Lo anterior, por supuesto, no es verdad. Los estudios anteriormente descritos han ayudado a proponer que de manera inequívoca existe una base biológica para las enfermedades mentales, que el ambiente sigue jugando un papel preponderante en las mismas y que actualmente el interés de la investigación en la genética en psiquiatría ha ayudado a entender la relación entre estos elementos, el medio ambiente y los genes (estudios de interacción gen/ambiente) para entender mejor la génesis de la psicopatología. El autor de este libro comenta que el desarrollo actual de la tecnología en genética y biología molecular permite desarrollar nuevos protocolos de investigación mucho más ambiciosos de lo que hubiéramos podido imaginar en décadas anteriores. Las herramientas de escaneo de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) permiten realizar estudios a escala masiva, en poco tiempo y cruzar miles de datos para generar mejores modelos predictivos que expliquen parcialmente el origen de las enfermedades mentales. Aun con estas poderosas herramientas a nuestra disposición actualmente, es importante aclarar que

a pesar de los prometedores hallazgos de los GWAS aún estamos lejos de poder predecir y generar modelos explicativos de las enfermedades mentales, en particular por la aparición de un fenómeno conocido coloquialmente como “heredabilidad perdida” el cual es definido por Montgomery Slatkin como: “los estudios de GWAS son incapaces de detectar todas los elementos genéticos que deberían explicar el total de la heredabilidad calculada para una enfermedad compleja, por lo tanto, parte de esta varianza genética debe ser explicada por otros elementos más allá de las variaciones genéticas, tal vez, los cambios epigenéticos expliquen en parte esto”... esto nos lleva a la conclusión de que si no estudiamos a mayor profundidad en nuestro modelo la relación con el medio ambiente, seguiremos teniendo problemas para generar vías explicativas lo más completas posibles para entender las bases y las génesis de las enfermedades mentales. Es impor-

tante replantearnos las metodologías que hemos usado hasta el día de hoy e incluir las nuevas propuestas que sí dan peso al medio ambiente para no seguir reproduciendo los errores del pasado en modelos incompletos que pretendían explicar el origen de la enfermedad mental únicamente con variantes génicas.

J. Jorge Palacios Casados

Bibliografía

Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. Genetics of mental disorders: A guide for students, clinicians, and researchers. 1999; Guilford Press.

Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 2013 August; 13, 537-551.

Kriadex®

clonazepam

el tratamiento **efectivo**
contra la ansiedad



NUEVA PRESENTACIÓN

20 mL

SSA 163300202C0691

Lozam®

Lorazepam

RAPIDEZ para continuar

- En el trastorno de **Ansiedad Generalizada.**
- Rápidas** concentraciones en sangre, máximas en **60 mins.**



Tabletas Birranuradas

SSA 173300202C7429

Alzam®

Disponible en:
 .25, .5, 1 y 2 mg con 30 tabletas
 .25 y .5 mg con 60 y 90 tabletas



el regreso a la **calma**

SSA 173300202C7240

Tabletas
Birranuradas

