

GENETICA PSIQUIATRICA

José Fernández Piqueras(1) y José M^a Poveda de Agustín(2).

(1) Catedrático de Genética, Universidad Autónoma de Madrid.

(2) Prof. Titular de Psiquiatría, UAM.

Los trastornos psiquiátricos mayores, como la maniaco-depresión y la esquizofrenia, fueron definidos a finales del siglo XIX como psicosis funcionales al no encontrarse pruebas de anomalía en el cerebro. Hoy día se sabe que existe un claro componente genético aunque haya factores de tipo psicosocial y ambiental capaces de influir en la fenomenología, origen y prognosis de estas enfermedades. En la esquizofrenia los valores de concordancia se acercan al 50% en los gemelos monocigóticos y solo al 12% en los dicigóticos. En la maniaco-depresión las cifras de concordancia superan el 70% en los gemelos monocigóticos y oscilan entre el 10 y el 20% en los dicigóticos. Estos datos permiten deducir valores de heredabilidad en torno al 70-80% en la esquizofrenia y de más del 80% en la maniaco-depresión.

Sin embargo, la caracterización del defecto genético no resulta una tarea fácil tal y como esta sucediendo con otras enfermedades o síndromes de carácter complejo, como la diabetes mellitus, hipertensión, epilepsia, demencia de tipo Alzheimer, etc., porque los patrones de herencia no se ajustan a modelos mendelianos sencillos. La existencia de un gen concreto no parece ser condición necesaria y suficiente para explicar la enfermedad (podría tratarse de varios genes aunque uno solo importante en cada caso), y otros aspectos relacionados con el fondo genético, o como los ya mencionados de carácter ambiental, están actuando sin duda sobre el efecto de ese gen mayor modificando su expresión (variable) o su penetración (incompleta). Es decir, estaríamos ante situaciones complejas de carácter multifactorial (no-mendeliana) donde no se conocen además los fundamentos bioquímicos o moleculares de la enfermedad.

Ante una situación como ésta, la única estrategia posible consiste en el análisis de ligamiento utilizando marcadores genéticos polimórficos de carácter aleatorio. La disponibilidad de un mapa genético humano cada vez más completo, donde se espacian regularmente un número creciente de fragmentos de restricción polimórficos (RFLPs), puede permitir la localización de genes de susceptibilidad a distancias no superiores a los $1-2 \times 10^6$ pares de bases. A partir de aquí, las técnicas de análisis genético molecular harían posible el rastreo de estas zonas hasta identificar el gen candidato, clonarlo y proceder así a su caracterización estructural (secuenciación) y funcional encontrando las posibles causas mutacionales que conducen a la creación del gen defectuoso. El conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad facilitaría por último el desarrollo de técnicas de diagnóstico y de tratamiento de la enfermedad.

La estrategia del análisis de ligamiento ha permitido localizar dos genes de susceptibilidad en maniaco-depresivos y, por tanto, definir dos formas genéticas diferentes de la enfermedad. Uno de los genes de susceptibilidad ha sido localizado en el extremo distal del brazo corto del cromosoma 11 (11p15), después de un exhaustivo análisis de una familia Amish de Pensilvania, utilizando marcadores de DNA polimórficos que incluyen los extremos 3' o 5' de los genes INS (insulina) y HRAS1 (Harvey-ras-1) (1). En esta zona ha sido localizado el gen de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima que tiene la llave para la síntesis de las catecolaminas (neurotransmisores) y, por consiguiente, un buen candidato. El otro gen de susceptibilidad ha sido ubicado en el brazo largo

del cromosoma X (Xq27) próximo a un gen del daltonismo y al locus del gen de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (2,3). Cerca de este lugar se encuentra también un buen gen candidato: el correspondiente al receptor GABRA3 del neurotransmisor GABA (gamma-aminobutirico), que está presente casi exclusivamente en el sistema nervioso y relacionado con acciones inhibitorias.

El camino seguido para la identificación de la base genética en la esquizofrenia ha sido bastante parecido aunque aquí el análisis citogenético permitió partir de una situación más favorable: la existencia de una translocación desde el cromosoma 5 (5q11-13) hasta el cromosoma 1 (4). La utilización de marcadores polimórficos de DNA en esta zona sirvió para demostrar el ligamiento de la enfermedad con un gen de susceptibilidad (SCZD1) localizado en la región 5q11.2-q13.3 (5). También se ha descrito otro posible gen de susceptibilidad en la región pseudoautosómica del cromosoma X.

Sin embargo los datos disponibles no están exentos de controversia, puesto que las estimaciones de ligamiento entre ambos tipos de trastornos psiquiátricos y los mencionados genes de susceptibilidad no han podido confirmarse con claridad en todas las familias analizadas hasta la fecha (6). Este hecho no supone necesariamente que no existan genes de susceptibilidad en las regiones cromosómicas indicadas, sino que redundan en la complejidad y heterogeneidad de la base genética de los trastornos psiquiátricos mayores y obligan a extremar las precauciones que se deben tomar en el diagnóstico preciso de las enfermedades como en la selección de las familias y en el planteamiento del desarrollo experimental. Este es el camino que están siguiendo en la actualidad los principales equipos de investigación europeos y americanos, como nos consta no sólo por sus escritos sino también a través de contactos personales, y constituye también el empeño reciente de los autores de este trabajo. En este sentido se ha seleccionado ya un número elevado de familias españolas afectadas de maniaco-depresión y se va a proceder a un estudio con las mismas sondas de marcadores polimórficos de DNA que están utilizando otros grupos, y en su caso con otras de posibles genes candidatos.

Este tipo de investigación resulta sin duda apasionante porque la Genética y la Psiquiatría se dan la mano en un intento por encontrar las bases genéticas que subyacen en la determinación de trastornos psiquiátricos mayores y, por consiguiente, de pautas anormales del comportamiento humano. Por otro lado se evidencia la importancia creciente del análisis genético que, con los nuevos procedimientos técnicos de su ámbito molecular, esta resultando fundamental en la identificación y caracterización de genes enfermos, y en el desarrollo de métodos de detección precoz y tratamiento de enfermedades hereditarias.

Literatura citada

1 Egeland, J.A., Gehrard, D.S., Pauls, D.L., Sussex, J.N., Kidd, K.K., Allen, C.R., Hostetter, A.M. y Housman, D.E. 1987. Nature 325, 783-787.

2 Baron, M., Rish, N., Hamburger, R., Mande, B., Kushner, S., Newman, M., Drumer, D. y Belmaker, R.H. 1987. Nature 326, 289-292.

3 Mendlewicz, J., Simon, P., Sevy, S., Charon, F., Brocas, H., Legros, S. y Vassart, G. 1987. Lancet i, 1230-1232.

4 Bassett, A.S., Jones, B.D., McGillivray, B.C. y Pantzar, J.T. 1988. Lancet i, 799-801.

5 Sherrington, R. et al. 1988. Nature 336, 164.

6 Kelsoe, J.R. et al. 1989. Nature 342, 238-243.