



¿QUÉ SABEMOS DE LAS BASES GENÉTICAS DE LA ESQUIZOFRENIA?



MAR FATJÓ-VILAS MESTRE

Doctora en Biología.
Investigadora de FIDMAG
Hermanas Hospitalarias
Research Foundation y del
Centro de Investigación
Biomédica en Red de Salud
Mental (CIBERSAM).
Profesora asociada de la
Facultad de Biología de la
Universidad de Barcelona.

La genética está íntimamente relacionada con la historia de la psiquiatría. Las primeras observaciones clínicas ya notaron la tendencia de los trastornos mentales a ser hereditarios. Posteriormente, estas observaciones han sido confirmadas por estudios de gemelos, familias y de adopción, los cuales han demostrado la existencia de recurrencia o agregación familiar en los trastornos mentales, en parte, debida a la herencia genética¹. Es decir, si existe una base genética para un determinado trastorno, la frecuencia con la que este se presenta entre los familiares de personas afectadas será mayor que la frecuencia en la población general. Es más, esta frecuencia entre los familiares será tanto más elevada cuanto mayor sea el grado de parentesco con la persona afectada.

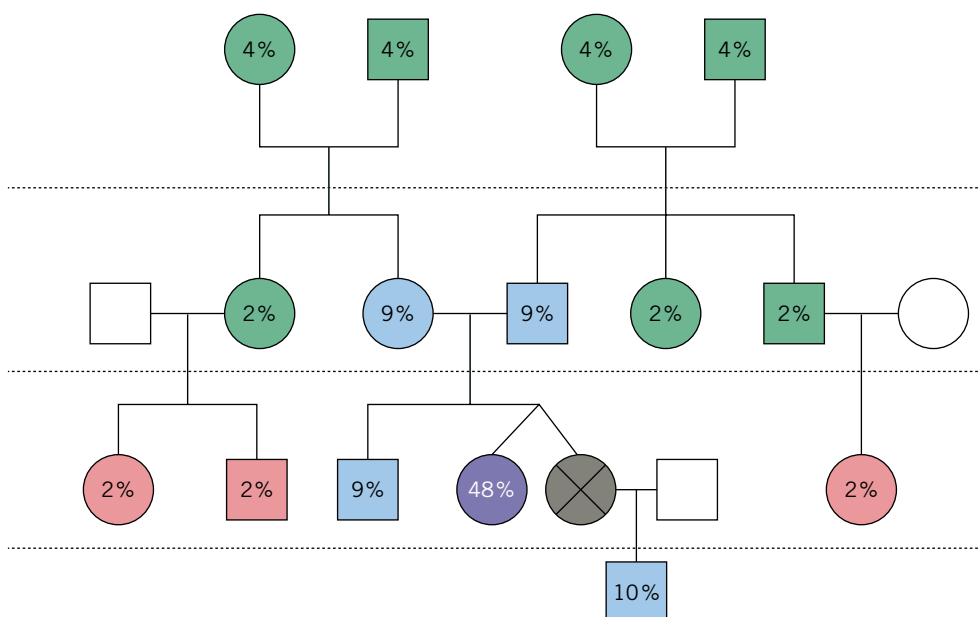
En el caso de la esquizofrenia, mientras que los estudios epidemiológicos estiman que alrededor del 1 % de la población recibirá

este diagnóstico a lo largo de la vida², los familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) de una persona afectada presentan un riesgo de, aproximadamente, el 10 %, y los gemelos monocigóticos (idénticos), de casi el 50 %^{3,4} (fig. 1). Es decir, la presencia de este trastorno en familiares cercanos puede suponer un incremento del riesgo de padecerlo, aunque en ningún caso conlleva una presencia directa del trastorno en la descendencia. La agregación familiar, por lo tanto, se considera un indicador de la influencia de los factores genéticos debido a que los miembros de una misma familia comparten un mayor grado de variabilidad genética que dos personas no emparentadas. Sin embargo, no hay que olvidar que los miembros de una familia a menudo también comparten ambiente y «cultura».

Los estudios de agregación familiar han sido de extrema utilidad para comprender que los trastor-

Correspondencia: Mar Fatjó-Vilas Mestre
Correo electrónico: mfatjo-vilas@fidmag.com

Figura 1. Ejemplo de árbol genealógico de una persona con un diagnóstico de esquizofrenia (⊗), en el que se representa el riesgo de recurrencia del trastorno en los familiares de este.



GEMELOS IDÉNTICOS: 100 % de la variabilidad genética compartida

FAMILIARES DE PRIMER GRADO: 50 % de la variabilidad genética compartida (*padres, hermanos, hijos*)

FAMILIARES DE SEGUNDO GRADO: 25 % de la variabilidad genética compartida (*abuelos, tíos, sobrinos, nietos*)

FAMILIARES DE TERCER GRADO: 12,5 % de la variabilidad genética compartida (*primos hermanos*)

Se indica el riesgo promedio de desarrollar esquizofrenia a lo largo de la vida (en porcentaje) en función del parentesco y de la variabilidad genética compartida con una persona afectada por este trastorno.

Los datos se han adaptado de: Gottesman³ y Lichtenstein *et al.*⁵

nos mentales son multifactoriales y han evidenciado la importancia de evaluar la presencia de antecedentes familiares como un indicador de la vulnerabilidad genético-ambiental de la que es portadora una persona. No obstante, no permiten cuantificar la contribución relativa de factores genéticos y ambientales. Para ello, es necesario estimar la heredabilidad (h^2) de un trastorno (habitualmente, mediante estudios de gemelos), un parámetro que responde a la pregunta «¿cuánto influyen los genes

en un trastorno?». Es decir, h^2 indica qué proporción de las diferencias observadas entre las personas afectadas por un trastorno y las no afectadas puede ser atribuida a las diferencias genéticas entre los individuos. El valor de h^2 oscila entre 0, cuando los genes no ejercen ninguna influencia, y 1, cuando los genes son totalmente responsa-

bles. Por ejemplo, para la esquizofrenia, se ha estimado una h^2 de entre 0,65 y 0,80^{6,7}, dato que pone de manifiesto la existencia de un sustancial componente genético en este trastorno. Sin embargo, en relación con la información que nos aporta la heredabilidad, es importante tener en cuenta dos aspectos. En primer lugar, que h^2

Será la combinación de múltiples factores genéticos con factores ambientales lo que determinará la aparición del trastorno

sea inferior a 1 implica que existen también factores ambientales en la etiología del trastorno; es decir, que la esquizofrenia es un trastorno complejo y poligénico, en el que cada uno de los múltiples genes implicados no será causa suficiente para el desarrollo del trastorno. Será la combinación de múltiples factores genéticos con factores ambientales lo que determinará la aparición del trastorno. En segundo lugar, h^2 por sí misma no proporciona información sobre la arquitectura genética de los rasgos; es decir, no nos informa de qué ni de cuántos genes son los responsables. Por esta razón, uno de los principales objetivos en el campo de la genética psiquiátrica es poder responder a preguntas como: «¿cuántas variantes de riesgo y variantes protectoras hay?», «¿qué frecuencia tienen estas variantes?», «¿cómo influye ser portador de una de estas variantes sobre el riesgo de presentar un trastorno?», o «¿cómo interaccionan las variantes genéticas con los factores ambientales?». Actualmente, los estudios moleculares nos han permitido responder a parte de estas preguntas, y el rápido desarrollo de técnicas genómicas y bioinformáticas hace prever importantes avances en el conocimiento de las bases genéticas de los trastornos mentales.

Durante las últimas décadas, hemos presenciado el desarrollo de las técnicas moleculares que permiten analizar el ADN (ácido

La función de los genes asociados a la esquizofrenia parece converger en mecanismos relacionados con el neurodesarrollo y la plasticidad sináptica

desoxirribonucleico) y, de esta manera, identificar genes específicos y estudiar las diferencias que pueden existir entre dos personas. Es decir, todos tenemos los mismos genes, pero sabemos que hay diferencias o cambios en la secuencia de los genes entre personas. Estas diferencias contribuyen a generar diferencias interindividuales, como la presencia o no de un trastorno mental (fig. 2). Asimismo, en los últimos años, los avances en el desarrollo de estas técnicas han hecho que sea posible analizar el genoma completo de una persona de forma rápida y económicamente factible. Es decir, además de estudiar de manera indirecta la herencia de los trastornos mentales mediante estudios de agregación y de heredabilidad, ahora podemos analizar el genoma entero de personas con un trastorno mental y compararlo con el de personas sanas. Estos estudios están centrados, principalmente, en el análisis de cambios en la secuencia de ADN que implican un solo nucleótido (polimorfismos de un solo nucleótido o SNP, del inglés: *single nucleotide polymorphism*) y que se encuentran con relativa frecuencia en las poblaciones humanas (variantes genéticas comunes o polimórficas) (fig. 2).

De hecho, a partir del análisis de miles de SNP de nuestro genoma, puede evaluarse directamente la heredabilidad para diferentes trastornos^{8,9}. En este sentido, cada una de estas diferencias en el genoma (SNP), de manera individual, tiene un efecto pequeño sobre el riesgo de sufrir un trastorno esquizofrénico. En cambio, si consideramos muchos SNP a lo largo de todo el genoma, estos contribuyen a explicar alrededor del 25 % de la heredabilidad de la esquizofrenia^{9,10}.

Igualmente, sabemos que, para comprender la totalidad de los factores genéticos implicados en la esquizofrenia, debemos también tener en cuenta las variantes de baja frecuencia que, por el hecho de que se encuentran en muy pocas personas, se denominan variantes raras (o mutaciones). Estas, muchas veces, están asociadas a un mayor incremento del riesgo de presentar un trastorno mental en comparación con un SNP^{11,12}. La asociación de ambos tipos de variantes genéticas (comunes y raras) con la esquizofrenia indica su implicación en la etiología de este trastorno, sin embargo, la forma y/o los mecanismos de herencia son aún desconocidos.

Figura 2. Glosario de conceptos genéticos.

1. El **genoma humano** es el conjunto de información genética de una persona. Dicha información está contenida en el **ADN** (ácido desoxirribonucleico). El genoma humano se organiza en **46 cromosomas** (23 pares). Los cromosomas X e Y determinan el sexo de una persona.

2. El genoma humano contiene alrededor de **20000 genes**, repartidos entre los diferentes cromosomas.

Tenemos dos copias de cada gen (una en cada cromosoma): una proviene del padre y la otra de la madre.

Un **gen** es la **unidad biológica básica de la herencia**. Es un segmento de ADN que contiene la información necesaria para contribuir a una función del organismo (sea en forma de proteína o de otro tipo de molécula de regulación).

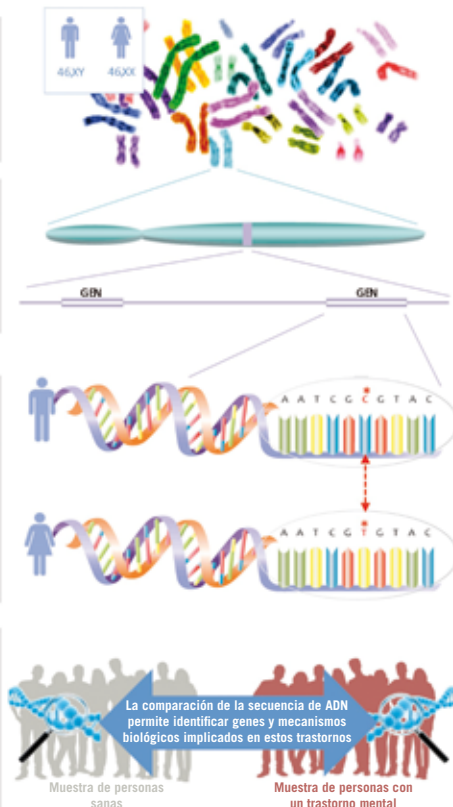
3. Molecularmente, un gen es una secuencia de nucleótidos contiguos en la molécula de ADN (estructura de dos hebras en doble hélice). Existen **cuatro nucleótidos** identificados por las letras **A, T, C y G** (adenina, timina, citosina y guanina, respectivamente).

Todos tenemos los mismos genes, pero la secuencia de algunos genes puede ser ligeramente diferente entre dos personas. En un mismo gen, pueden existir diferencias en su secuencia de nucleótidos entre dos personas (*: en la misma posición del genoma, una persona tiene el nucleótido C, y otra, el nucleótido T).

Estas diferencias se denominan *variantes* o *alelos*. Un cambio de nucleótido en una misma posición que se encuentra en al menos un 1 % de la población se denomina *polimorfismo de un solo nucleótido* o SNP (del inglés: *single nucleotide polymorphism*).

4. Estas pequeñas diferencias en la secuencia del genoma contribuyen a las características físicas únicas de cada persona y también al riesgo de desarrollar enfermedades.

Para **comprender las bases genéticas de los trastornos mentales**, se compara la secuencia del genoma humano de personas con trastornos mentales y personas sin estos trastornos y se analiza si las diferencias encontradas se relacionan con el diagnóstico o algunas características de este (estudios de asociación).



Asimismo, es importante destacar que esta variabilidad genética no es específica de la esquizofrenia, sino que también contribuye al riesgo de otros diagnósticos como el del trastorno bipolar, la depresión, el déficit de atención e hiperactividad o el autismo^{13,14}. Esta baja especificidad diagnóstica de los factores genéticos sugiere que las categorías diagnósticas no representan procesos patogénicos diferenciados —al menos, a nivel genético—, y nos debe hacer reflexionar sobre el efecto de los diferentes mecanismos genéticos y

la interacción entre estos sobre la expresión final del fenotipo.

Una vez establecida la importancia del componente genético en los trastornos mentales, el siguiente paso para profundizar en el conocimiento de la biología de estos es identificar qué genes y mecanismos están afectados por las variantes genéticas detectadas. En este sentido, los estudios genéticos a nivel de genoma completo desarrollados en amplias muestras han aportado datos clave. Los estudios más recientes sobre esquizofrenia, basados en el análisis de SNP en

muestras muy amplias de personas con esquizofrenia y controles sanos (más de 30000 y 100000, respectivamente), han identificado 135 genes (o regiones genómicas) implicadas en el riesgo de esquizofrenia^{15,16}. Es interesante señalar que la función de los genes asociados a la esquizofrenia parece converger en mecanismos relacionados con el neurodesarrollo y la plasticidad sináptica, incluyendo la excitabilidad neuronal, la respuesta inmunitaria y la regulación de la transcripción. Es decir, los estudios genéticos permiten iden-

tificar no solo genes, sino procesos biológicos implicados en la fisiopatología del trastorno, contribuyendo a uno de los mayores desafíos de la medicina moderna: comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en los trastornos complejos y, de manera específica, de los trastornos mentales graves.

Asimismo, una parte importante de los esfuerzos en la actual investigación genética en los trastornos mentales se orienta hacia el análisis de los mecanismos que regulan la interacción entre los factores genéticos y el ambiente¹⁷, aspecto esencial para la comprensión integral de la función cerebral y el comportamiento humano en general. Además, si recordamos que esta interacción gen-ambiente está presente prácticamente en todos los aspectos del neurodesarrollo humano¹⁸, se hace obligatorio considerar la dimensión temporal de dicha interacción y, por lo tanto, tener en cuenta la relación dinámica entre los diferentes factores a lo largo del desarrollo de una persona. En este sentido, algunos estudios recientes ya apuntan a la existencia de cambios de expresión de genes de vulnerabilidad para la esquizofrenia en momentos clave del desarrollo¹⁹.

Todos estos aspectos, desde la genética y la neurobiología de las funciones mentales básicas de nuestra especie hasta su relación con la fisiopatología y la clínica de los trastornos mentales, irán cono-

ciéndose en gran medida desde la investigación más básica y aportando nuevos caminos en la investigación genética aplicada en psiquiatría. De lo que no hay duda es de que un mejor conocimiento de las bases biológicas de los trastornos mentales contribuirá a una definición diagnóstica más precisa y al desarrollo de tratamientos más eficaces e integrales.

AGRADECIMIENTOS

Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE, Generalitat de Catalunya (2017SGR1271); contrato Sara Borrell (Instituto de Salud Carlos III, CD16/00264).

BIBLIOGRAFÍA

1. Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA, Sullivan PF, Van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet.* 2015;47(7):702-9.
2. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(6):274-85.
3. Gottesman I. Schizophrenia genesis: the origins of madness. Nueva York: W. H. Freeman; 1991.
4. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009;373(9659):234-9.
5. Lichtenstein P, Björk C, Hultman CM, Scolnick E, Sklar P, Sullivan PF. Recurrence risks for schizophrenia in a Swedish national cohort. *Psychol Med.* 2006;36(10):1417-25.
6. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(12):1187-92.
7. Wray NR, Gottesman II. Using summary data from the Danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet.* 2012;3:118.
8. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, Gusev A, Day FR, Loh PR, et al.; ReproGen Consortium; Psychiatric Genomics Consortium; Genetic Consortium for Anorexia Nervosa of the Wellcome Trust Case Control Consortium 3. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet.* 2015;47(11):1236-41.
9. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics C, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-94.
10. Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J, Sullivan PF, Goddard ME, et al.; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium (PGC-SCZ); International Schizophrenia Consortium (ISC); Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS). Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet.* 2012;44(3):247-50.
11. Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P, et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 2014;506(7487):185-90.
12. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.
13. Brainstorm Consortium, Anttila V,



- Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018;360(6395).
14. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 2012; 148(6):1223-41.
15. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510): 421-7.
16. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, et al.; GERAD1 Consortium; CRESTAR Consortium. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018; 50(3):381-9.
17. Thomas D. Gene--environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet*. 2010; 11(4):259-72.
18. Turkheimer E, Waldron M. Non-shared environment: a theoretical, methodological, and quantitative review. *Psychol Bull*. 2000;126(1): 78-108.
19. Skene NG, Roy M, Grant SG. A genomic lifespan program that reorganises the young adult brain is targeted in schizophrenia. *Elife*. 2017;6:e17915.