

## GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES MENTALES

Por MARÍA I. QUIROGA DE MICHELENA\*

### RESUMEN

*El Proyecto Genoma Humano está identificando genes relacionados con las enfermedades mentales. El riesgo de una enfermedad mental es mayor en los que tienen familiares con patología psiquiátrica. Generalmente los trastornos mentales no son determinados por una mutación única ni un gen específico; sino que su herencia es poligénica y multifactorial. Varios genes asociados a los trastornos mentales corresponden a receptores cerebrales de neurotransmisores o enzimas que intervienen en el metabolismo de éstos. Actualmente no existe ningún análisis clínico que pueda indicar quiénes van a desarrollar una psicosis. Las alteraciones cromosómicas como el XXY, XYY y el X frágil se relacionan a trastornos mentales. La delección 22q se asocia a malformaciones del corazón, la cara, el paladar y otras partes del cuerpo, y a problemas psiquiátricos tales como retardo mental, déficit de atención/hiperactividad, autismo, depresión, ansiedad y esquizofrenia. De 2 a 3% de los esquizofrénicos tienen 22q- y 25-60% de los adultos con 22q- presentan esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, personalidad esquizoide o trastorno bipolar. El conocimiento de las mutaciones génicas causará una revolución terapéutica con la aparición de medicamentos "a la medida" de cada individuo dirigidos a neutralizar el efecto bioquímico de la mutación que tendrán una función preventiva más que curativa.*

### SUMMARY

*The Human Genome Project is identifying genes related to mental diseases. The risk of a mental disorder is greater in those that have relatives with psychiatric pathology. Generally mental disorders are not determined by a single mutation or a specific gene; but their inheritance is polygenic and multifactorial. Several genes associated with mental disorders correspond to neurotransmitter cerebral receptors or enzymes that metabolise these substances. Currently there is not a clinical analysis that can indicate who is going to develop a psychosis. Chromosome alterations like XXY, XYY and fragile X are related to mental disorders; 22q deletion is associated with malformations in heart, face, palate and others parts of the body, and with psychiatric problems such as mental*

---

\* Profesora Principal, Facultad de Medicina; Instituto de Genética, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*retardation, attention deficit/hyperactivity, autism, depression, anxiety and schizophrenia. Between 2 and 3% of schizophrenics have 22q- and 25-60% of the adults with 22q- present schizophrenia, schizoaffective disorder, schizoid personality or bipolar disorder. The knowledge of the gene mutations will cause a therapeutic revolution with the apparition of specific drugs for each patient directed to neutralize the biochemical effect of the mutation that will have a preventive rather than a curative function.*

**PALABRAS-CLAVE:** Genética, trastornos mentales, esquizofrenia, deleción 22q-.

**KEY WORDS :** Genetics, mental disorders, schizophrenia, 22q deletion.

Actualmente es indudable que la esquizofrenia, la enfermedad bipolar y otras patologías psiquiátricas tienen una base genética importante. Esto está demostrado por los estudios en mellizos y gemelos, así como en hermanos adoptados.

El Proyecto Genoma Humano, que está cambiando rápidamente la cara de la medicina actual, está identificando genes relacionados con las enfermedades mentales y ofreciendo una explicación a hechos conocidos en relación a estas enfermedades. Es sabido que el riesgo de padecer una enfermedad mental está incrementado en quienes tienen familiares con patología psiquiátrica. En una familia en la que hay esquizofrenia, la probabilidad de que un familiar de primer grado tenga también el cuadro es cercana a 10%, pero si se usa una definición mucho más laxa, como personalidad esquizoide, la probabilidad parece ser mucho más alta, cerca del 25%. Esto se relaciona con la existencia de genes predisponentes que en diferentes dosis o combinaciones pueden causar patología "menor".

La gran mayoría de las veces, las enfermedades mentales no son determinadas por una mutación única ni un gen específico, mas bien la herencia es poligénica y multifactorial, es decir, se requiere la combinación de muchos genes

predisponentes, situados en diferentes cromosomas, así como probablemente factores ambientales desencadenantes para que se dé la enfermedad.

Se conocen varias decenas de genes que influyen en la ocurrencia de esquizofrenia y otras psicosis; cada uno de estos genes (que presenta una mutación o un determinado polimorfismo) constituye un "alelo de riesgo" cuyo efecto no es suficientemente importante para causar la enfermedad por sí mismo, pero sumado a otros "alelos de riesgo" y a determinadas condiciones ambientales, puede condicionar una determinada patología. En otras palabras, lo que se hereda es la predisposición, no la enfermedad. Varios de los genes involucrados corresponden a receptores cerebrales de dopamina o de otros neurotransmisores, o a enzimas que intervienen en el metabolismo de dichas sustancias. En otros, la función es aún desconocida.

Aparte de la herencia multifactorial, es indudable que en algunas familias se observan múltiples afectados en varias generaciones, correspondiendo a herencia dominante con penetrancia incompleta. A veces, la poca definición clínica de los cuadros y la aparente ausencia de enfermedad cuando la presentación es tardía pueden llevar a errores en cuanto a la

evaluación de la forma de herencia en una determinada familia.

Estas características tipifican a las enfermedades mentales como genéticamente heterogéneas: el mismo fenotipo puede ser causado por diferentes genes. La heterogeneidad genética hace que los estudios publicados a menudo parezcan contradictorios, ya que determinados investigadores encuentran ligamiento de determinada enfermedad mental con cierta región del ADN en un número de familias, y posteriormente otros no encuentran ese mismo dato; esto se debe a que la enfermedad en algunas familias es causada por unos genes y en otras, por otros distintos.

Todos estos estudios de identificación, secuenciación y ligamiento de genes son trabajos de investigación; no existe

actualmente ningún análisis clínico que pueda indicar, dentro de una determinada familia, qué personas tienen predisposición a esquizofrenia, o quienes van a hacer un cuadro psicótico.

Además de los cuadros, generalmente de determinación multifactorial, en los que la psicosis es el único síntoma, existen varias enfermedades genéticas mendelianas como la Corea de Huntington, o el síndrome de Lesch-Nyhan, en las que la patología psiquiátrica es una más de muchas manifestaciones.

En las alteraciones de cromosomas sexuales como XXY (Klinefelter), XYY y otros hay también mayor incidencia de trastornos psicóticos y de alteraciones conductuales, lo mismo que sucede en el síndrome de X frágil.

**TABLA 1**

**CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME 22 q-**

<p>Fenotipo físico</p>	<p>Corazón: Malformación del troncocono.                  Facies: Levemente dismórfica (hendidura palpebral estrecha, nariz bulbosa, boca pequeña y cara alargada).                  Paladar: Hendido o con incompetencia velofaríngea y voz nasal.                  Otros: Talla corta, dedos delgados, defecto inmunológico e hipocalcemia.</p>
<p>Fenotipo psicológico/psiquiátrico</p>	<p>CI alrededor de 70, la mitad tiene retardo mental (leve); la otra mitad, inteligencia normal o fronteriza.                  Problemas de lenguaje, aprendizaje y conducta.                  Déficit de atención/hiperactividad.                  Desórdenes pervasivos del desarrollo, autismo.                  De adultos: depresión, fobia social, ansiedad y esquizofrenia; 25-60% de los adultos con 22q- presentan esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, personalidad esquizoide o trastorno bipolar.                  2-3% de los esquizofrénicos tienen 22q-.                  Esquizofrenia + 2 anomalías adicionales (cardiaca, facial, del paladar o aprendizaje) : &gt;50% tienen 22q-.                  El consejo genético es importante en estos casos.</p>

La microdelección 22q constituye un caso que debe mencionarse separadamente. Esta entidad ha podido ser tipificada en los últimos años gracias a los avances de la genética molecular que ha permitido identificar una delección (pérdida de un segmento) tan pequeña que es invisible al microscopio, en el brazo largo del cromosoma 22, en pacientes con manifestaciones clínicas muy variadas que se muestran en la tabla 1. Las alteraciones psicológicas y psiquiátricas son parte de este cuadro genético, que tiene una incidencia estimada en 1/4500 y que se conoce también como síndrome velocardiofacial (VCF) o síndrome de DiGeorge.

Las enfermedades mentales muestran también heterogeneidad clínica, ya que entidades fenotípicamente diferentes como la esquizofrenia y otras psicosis, así como el autismo, el déficit de atención/hiperactividad y otros desórdenes del desarrollo aparentemente pueden ser condicionados por las mismas mutaciones genéticas; es decir que, desde el punto de vista genético, no habría realmente diferencias etiológicas entre todos estos cuadros. Esto es sugerido por la observación frecuente de genealogías donde coexisten estas diferentes patologías en distintos miembros de una familia, indicando que variaciones en las dosis o combinaciones de estos genes pueden predisponer a uno u otro trastorno.

Es por eso que al hacer la historia clínica del paciente psiquiátrico debe interrogarse sobre la existencia de otros familiares con manifestaciones patológicas, incluyendo trastornos de conducta y aprendizaje, adicciones, personalidad anormal, etc. Debe también examinarse al paciente buscando rasgos dismórficos o

anomalías "menores". Cuando se encuentra dismorfia, alteraciones del desarrollo, anomalías de la pigmentación o coexistencia de retardo mental, se sugiere una evaluación cromosómica que, junto con el análisis de la genealogía, puede contribuir al esclarecimiento de la etiología de la enfermedad mental en ese paciente en particular y facilitar el consejo genético a los familiares cercanos.

Si bien por ahora es imposible predecir mediante exámenes de laboratorio la predisposición de alguien a sufrir de una enfermedad mental, los impresionantes adelantos del Proyecto Genoma Humano permiten avizorar el día en que cada uno de nosotros pueda conocer las características de su propio genoma, entonces podremos modificar nuestro "estilo de vida" para prevenir aquellas enfermedades a las que estamos genéticamente predisuestos. La terapia génica propiamente dicha, entendida como manipulación de ADN para reemplazar el alelo "inconveniente", es de difícil aplicación para las enfermedades complejas y poligénicas. Sin embargo, el conocimiento de las mutaciones génicas relacionadas y, consecuentemente, de la proteína faltante o defectuosa causará toda una revolución terapéutica: los medicamentos "a la medida" de cada individuo estarán dirigidos a neutralizar el efecto bioquímico de la mutación y tendrán una función preventiva más que curativa.

Esta medicina predictiva y preventiva, basada en la individualidad es la del futuro, que esperamos no sea tan lejano. Su aplicación requerirá la modificación de una serie de aspectos legales y sociales, y planteará cuestionamientos éticos que deberán ser resueltos progresivamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aita VM, Liu J, Knowles JA, Terwilliger JD, Baltazar R, Grunn A, Loth JE, Kanyas K, Lerer B, Endicott J, Wang Z, Penchaszadeh G, Gilliam TC, Baron M. A comprehensive linkage analysis of chromosome 21q22 supports prior evidence for a putative bipolar affective disorder locus. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 210-217.
2. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EWC, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000;288: 678-682.
3. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EWC, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett AS. Use of a quantitative trait to map a locus associated with severity of positive symptoms in familial schizophrenia to chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1388-1396.
4. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EW, Little D, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett AS. Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1096-1103.
5. Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, Finkelstein J, Hietanen M, Kaprio J, Koskenvuo M. The Inheritance of Neuropsychological Dysfunction in Twins Discordant for Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2000; 67:369-382.
6. Carlson C, Papolos D, Pandita RK, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Shprintzen R, Kucherlapati R, Morrow B. Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 851-859.
7. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993-998.
8. Daniels JK, Spurlock G, Williams NM, Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Asherson P, Holmans P, Fenton I, McGuffin P, Owen MJ. Linkage study of chromosome 6p in sib-pairs with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997; 74: 319-323.
9. Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet* 2000; 96: 258-261.
10. Garner C, Kelly M, Cardon L, Joslyn G, Carey A, LeDuc C, Lichter J, Harris T, Loftus J, Shields G, Comazzi M, Vita A, Smith AM, Dann J, Crow TJ, DeLisi LE. Linkage analyses of schizophrenia to chromosome 6p24-p22: an attempt to replicate. *Am J Med Genet* 1996; 67: 595-610.
11. Kaufmann CA, Suarez B, Malaspina D, Pepple J, Svrakic D, Markel PD, Meyer J, Zambuto CT, Schmitt K, Matisse TC, Friedman JMH, Hampe C, Lee H, Shore D, Wynne D, Faraone SV, Tsuang MT, Cloninger CR. NIMH genetics initiative millennium schizophrenia consortium: linkage analysis of African-American pedigrees. *Am J Med Genet* 1998; 81: 282-289.
12. Kok LL, Solman RT. Velocardiofacial syndrome: learning difficulties and intervention. *J Med Genet* 1995; 32: 612-618.
13. Mulcrone J, Whatley SA, Marchbanks R, Wildenauer D, Altmark D, Daoud H, Gur E, Ebstein RP, Lerer B. Genetic linkage analysis of schizophrenia using chromosome 11q13-24 markers in Israeli pedigrees. *Am J Med Genet* 1995; 60: 103-108.
14. Muramatsu T, Higuchi S, Murayama M, Matsushita S, Hayashida M. Association between alcoholism and the dopamine D4 receptor gene. *J Med Genet* 1996; 33:113-115.
15. 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.
16. Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Honig S, Strauss M, Segman R, Lichtermann D, Knapp M, Trixler M, Maier W, Wildenauer DB. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by

- association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1139-1152.
17. Shaw SH, Kelly M, Smith AB, Shields G, Hopkins PJ, Loftus J, Laval SH, Vita A, De Hert M, Cardon LR, Crow TJ, Sherrington R, DeLisi LE. A genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Am J Med Genet* 1998; 81: 364-376.
  18. Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, Sieghart WC, Meszaros K, Fathi N, Laurent C, Mallet J, Macciardi F, Pedrini S, Gill M, Hawi Z, Gibson S, Jazin EE, Yang H-T, Adolfsson R, Pato CN, Dourado AM, Owen MJ. European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 ser311-to-cys and DRD3 ser9-to-gly polymorphisms. *Am J Med Genet* 1998; 81: 24-28.
  19. Stine OC, Xu J, Koskela R, McMahon FJ, Gschwend M, Friddle C, Clark CD, McInnis MG, Simpson SG, Breschel TS, Vishio E, Riskin K, Feilotter H, Chen E, Shen S, Folstein S, Meyers DA, Botstein D, Marr TG, DePaulo JR. Evidence for linkage of bipolar disorder to chromosome 18 with a parent-of-origin effect. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1384-1394.
  20. Stober G, Saar K, Ruschendorf F, Meyer J, Nurnberg G, Jatzke S, Franzek E, Reis A, Lesch K-P, Wienker TF, Beckmann H. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1201-1207.
  21. Tomitaka M, Tomitaka S, Otuka Y, Kim K, Matuki H, Sakamoto K, Tanaka A. Association between novelty seeking and dopamine receptor D4 (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1999; 88: 469-471.
  22. Yan W, Jacobsen LK, Krasnewich DM, Guan X-Y, Lenane MC, Paul SP, Dalwadi HN, Zhang H, Long RT, Kumra S, Martin BM, Scambler PJ, Trent JM, Sidransky E, Ginns EI, Rapoport JL. Chromosome 21q11.2 interstitial deletions among childhood-onset schizophrenics and 'multidimensionally impaired.' *Am J Med Genet* 1998; 81: 41-43.