



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



## EDITORIAL

# Una firma genética para las enfermedades psiquiátricas complejas

## A genetic signature for complex psychiatric diseases

Laura Rodríguez-Murillo<sup>a,\*</sup> y Jeffrey A. Lieberman<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Psychiatry, Columbia University, New York, USA

<sup>b</sup>Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University and The New York State Psychiatric Institute, New York, USA

Durante la última década, hemos experimentado una revolución genómica que ha llevado a la identificación de asociaciones entre miles de genes y un amplio rango de desórdenes complejos. Las enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, el desorden bipolar, la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson, la depresión crónica y el autismo entran dentro de esta categoría de desórdenes comunes complejos. La identificación de genes que incrementan el riesgo de presentar estos desórdenes neuronales que afectan a la función mental y el comportamiento potencialmente nos ofrece la oportunidad de comprender su patofisiología y de predecir individuos de riesgo alto o el riesgo de su descendencia. Esto también podría llevar al desarrollo de estrategias encaminadas a reducir la carga de enfermedades psiquiátricas a través de una intervención en una etapa presintomática.

### Genes en desórdenes complejos

Uno de los primeros genes causantes de enfermedades neuronales identificadas mediante de la clonación posicional fue el gen que lleva la mutación causante del clásico desorden mendeliano de la enfermedad de Huntington<sup>1</sup>. Una copia del gen alterado causa que el individuo portador tenga un 100% de probabilidades de desarrollar la enfermedad. Hasta la fecha, gracias al «Proyecto genoma humano», el «Proyecto HapMap» y modernas técnicas genómicas, moleculares y estadísticas, conocemos los genes causantes de más de 4.000 enfermedades mendelianas<sup>2</sup>. La enfermedad

de Huntington y otras enfermedades mendelianas están causadas por mutaciones en genes sencillos y son relativamente infrecuentes en la población. Por el contrario, las llamadas enfermedades comunes complejas están presentes en la población con una prevalencia de un 1% o mayor y la búsqueda de genes asociados no ha tenido tanto éxito como en el caso de las enfermedades mendelianas. Las enfermedades comunes tienen una herencia compleja y se cree que su manifestación es el resultado de una combinación de múltiples factores genéticos y ambientales que actúan de forma conjunta. Cada factor genético por sí mismo no tiene un gran efecto en la patofisiología de la enfermedad y es por eso que puede existir en alta frecuencia en la población general. Así, demostrar la relación de causalidad entre genética y enfermedades complejas es una tarea difícil dada su propia naturaleza compleja. Además, las variantes genéticas individuales no son generalmente suficientes ni necesarias para causar la enfermedad y están presentes tanto en individuos afectados como en no afectados, lo cual hace difícil asignarlas inequívocamente a la enfermedad. Estudios funcionales destinados a encontrar el papel específico de estos genes en las enfermedades complejas podrían no dar resultados positivos, dado que el efecto de cada variante individual en la enfermedad es pequeño y podría no verse reflejado en un cambio observable en la función fisiológica.

A pesar de las dificultades para descubrir genes implicados en enfermedades complejas, en particular enfermedades psiquiátricas, se han identificado gran cantidad de variantes genéticas que incrementan el riesgo en algunas enfermedades. El incremento en el riesgo individual para la mayoría de las variantes genéticas comunes descubiertas hasta la fecha es bajo; sin embargo, todas estas variantes consideradas en

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lr2362@columbia.edu (L. Rodríguez-Murillo).

conjunto tienen un efecto sustancial en la enfermedad en el total de la población en riesgo. En el caso particular de la esquizofrenia, la heredabilidad llega hasta el 80% y los parientes en primer grado de individuos afectados tienen de 5 a 10 veces más riesgo de presentar la enfermedad comparado con la población en general, lo cual apunta a un fuerte componente genético en este desorden. Así, en los últimos años, se han descubierto cientos de variantes genéticas que incrementan el riesgo a presentar esquizofrenia<sup>3</sup>. La visión actual de la arquitectura genética de la esquizofrenia pasa por múltiples variantes genéticas comunes en la población y unas pocas variantes genéticas en baja frecuencia que contribuyen conjuntamente a aumentar la susceptibilidad a presentar esquizofrenia. Así, tanto estudios de ligamiento como de asociación han llevado a la identificación de varios genes implicados en esquizofrenia incluidos, entre otros, neuregulina 1 (NRG1), disbindina (DTNBP1), el locus G72/G30 y el gen *DISC1*<sup>4-7</sup>.

En la última década, los estudios de asociación en todo el genoma (GWAS) han tomado las riendas en la búsqueda de genes implicados en enfermedades genéticas. Este procedimiento permite buscar variantes genéticas asociadas a la enfermedad (polimorfismos de nucleótido sencillo o SNPs son cambios de un nucleótido en la secuencia del ADN) localizadas a lo largo del genoma. Se han publicado los resultados de 10 GWAS en esquizofrenia hasta la fecha. En estos estudios se muestran asociaciones de la esquizofrenia con varias variantes genéticas o SNPs<sup>8-18</sup>. Además de los estudios de asociación con SNPs —donde las variantes genéticas asociadas son comunes en la población y normalmente tienen un bajo efecto en el portador individual—, las variantes en el número de copias (CNVs, *copy number variations*), que son pequeñas aberraciones cromosómicas (microdeleciones o microduplicaciones), se han encontrado más frecuentemente en pacientes que en controles. Además, estos CNVs están asociados a un mayor incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Los CNVs se han encontrado implicados en la esquizofrenia y otras enfermedades neuropsiquiátricas, incluidos el desorden bipolar y el autismo<sup>14,15,19-24</sup>. El síndrome de la delección 22q11.2 o síndrome de DiGeorge otorga pruebas de la implicación de las microdeleciones en la etiología de la esquizofrenia. Estos pacientes portan una delección de típicamente 3Mb en el cromosoma 22 y presentan un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia que la población general<sup>25</sup>.

## Estudios genéticos y pruebas directas al consumidor (*direct-to-consumer-tests*)

Todavía estamos lejos de explicar toda la heredabilidad observada en la esquizofrenia. Está claro hasta ahora que hay muchas más variantes implicadas en la esquizofrenia, así como en otros desórdenes neuropsiquiátricos, y que probablemente sólo estamos viendo la punta del iceberg. En los próximos años, las nuevas tecnologías, como la secuenciación de próxima generación, podrían brindarnos nuevas variantes genéticas que ayuden a explicar la heredabilidad de los desórdenes neuropsiquiátricos complejos<sup>26</sup>, y probablemente proporcionarán una visión más clara de las variantes ya identificadas. Mientras tanto, las publicaciones científicas acumulan datos acerca de variantes genéticas asociadas con

enfermedades complejas, que pueden ser útiles para aplicar en investigación translacional en esta etapa temprana. ¿Es demasiado pronto para aplicar estos conocimientos en el ámbito clínico? ¿Tenemos todas las piezas para completar el rompecabezas y desarrollar estrategias de intervención para pacientes con variantes genéticas asociadas a un incremento en el riesgo a presentar enfermedades psiquiátricas? Probablemente, todavía no disponemos de las respuestas a estas preguntas; sin embargo, en los últimos años, las compañías que ofrecen pruebas genéticas vía Internet están analizando en pacientes las mismas variantes genéticas comunes usadas en estudios de asociación en todo el genoma, para proporcionarles medidas de riesgo individual de presentar enfermedades complejas. El interés en la comercialización de estas pruebas viene suscitado por incentivos económicos para hacerlos disponibles al mercado público, incluyendo vía Internet. Las primeras pruebas, sin embargo, podrían tener poca capacidad predictiva debido a la gran cantidad de variantes todavía por descubrir y el escaso conocimiento del que disponemos de las interacciones entre genes y de los genes con el ambiente. Además, otras cuestiones permanecen sin respuesta como, por ejemplo, cómo cambia la susceptibilidad genética a ciertas enfermedades dependiendo del origen poblacional de los individuos y cómo los cambios epigenéticos determinan los patrones de expresión del genoma de una persona a lo largo de su vida.

Se puede discutir, por tanto, si actualmente merece la pena estudiar las variantes genéticas comunes, dado que tienen un bajo efecto en la enfermedad, y que las estrategias de intervención en pacientes con estas variantes individuales podrían no tener un beneficio suficiente como para reducir la carga de la enfermedad en la población en general. Pero, ¿debemos ignorar la información genética porque no esté «completa»? Tal vez deberíamos empezar a desarrollar estrategias de intervención basadas en lo que sabemos actualmente, siempre que la información haya sido contrastada en estudios independientes, de manera que podamos mejorarlas a medida que acumulemos nuevos datos en el camino a una investigación translacional.

En el pasado, sólo instituciones médicas ofrecían pruebas genéticas como parte del servicio de consejo genético. En palabras de la Sociedad Americana de consejeros genéticos: «El consejo genético es un servicio médico que ayuda a la gente a comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética de la enfermedad». Sin embargo, en la actualidad, los individuos que deseen conocer su riesgo genético a presentar un rango de enfermedades pueden obtener información a través de los *direct-to-consumer-tests* (DTC), sin necesidad de acudir al sector médico, por lo tanto, sin el servicio de consejo genético<sup>27,28</sup>.

## Regulación de las pruebas genéticas para desórdenes complejos

A partir de la comercialización de estas pruebas, se han planteado varias preguntas, principalmente entre los pacientes y el sector médico, que podrían no estar preparados para entrar en el confuso mundo de la genómica, con lo que se evitarían el miedo y las ideas erróneas en algunos conceptos. Es importante tener en mente que

incluso si un individuo dado no es portador de la variante genética que incrementa el riesgo a desarrollar la enfermedad, él/ella todavía podría desarrollarla<sup>26</sup>. La disponibilidad de tal información podría ser engañosa para los pacientes, que pensarían que nunca presentarán la enfermedad sin importar el estilo de vida. Igualmente, ser portador de una variante de riesgo no significa que el paciente vaya a desarrollar la enfermedad con toda seguridad (debido al bajo riesgo asociado a cada variante individual). Esta situación podría cambiar cuando en unos años se conozca en mayor detalle el efecto de más variantes asociadas. Otros problemas que necesitan aclaración son la sensibilidad y especificidad de estas pruebas<sup>29</sup>, así como la confiabilidad de los resultados, seguros de vida y trabajo. Es importante asegurar transparencia y proporcionar información precisa a los consumidores, de manera que puedan tomar decisiones informadas acerca de su salud. Además, se necesitan normativas apropiadas para que el sector médico asesore a los pacientes que están considerando este tipo de pruebas genéticas, e informarles acerca de las limitaciones de las pruebas disponibles en el mercado, y para desarrollar estrategias de intervención cuando sea posible<sup>30,31</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) está en proceso de regular los DTC. La normativa requiere una revisión previa a la comercialización y aprobación por la FDA de instrumentos médicos para su uso en humanos, para asegurar que son precisos analíticamente y clínicamente «para que los individuos no se vean engañados por resultados de tests incorrectos o interpretaciones clínicas sin soporte». El acto pretende «proteger al público de los productos médicos que pudieran poseer un riesgo innecesario» (<http://www.phgfoundation.org>). En la Unión Europea, sin embargo, la Agencia del Medicamento Europea (EMA) no interviene en estos asuntos. Aunque la Directiva Europea en diagnósticos in vitro con instrumentos médicos (98/79/EC) «regula» los diagnósticos in vitro, todo lo que es «predictivo» no está incluido, que es el caso de los DTC. Por lo tanto, el mercado de los DTC está abierto en la Unión Europea y las compañías no necesitan hacer análisis pre o posmercado para comercializar estas pruebas. Las comunidades científica y médica deberían implicarse en este problema y asesorar a las instituciones para que regulen a las compañías que ofrecen DTC, ya que con toda seguridad éste será un campo en expansión.

Hay muchos estudios que han examinado el problema del consejo genético en la esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas complejas entre la población general y entre médicos. La mayoría de estos estudios concluyen que el consejo genético es bien recibido, especialmente por las familias y los parientes afectados que quieren conocer su riesgo a desarrollar la enfermedad, o el riesgo de transmitir la variante genética asociada a su descendencia. En todo caso, el acceso a los servicios de consejo genético no está siempre disponible y los médicos no ofrecen rutinariamente esta opción<sup>32-35</sup>. En varios casos, los pacientes y sus parientes declararon que conocer su genoma podría ayudarles psicológicamente, tal vez eliminando los sentimientos de culpa o vergüenza<sup>36</sup>. En cambio, algunos estudios han mostrado que las pruebas genéticas pueden causar un aumento en la ansiedad, aunque esto tiende a ser pasajero<sup>37</sup>.

Actualmente, nos estamos acercando a una nueva era en las pruebas genéticas, que tiene gran cantidad que ofrecer al

mundo clínico y a los pacientes. Sin embargo, mientras perseguimos un mejor conocimiento de la genómica y su aplicación a la medicina clínica, debemos proceder con cuidado. Los pacientes querrán conocer el riesgo de desarrollar ciertas enfermedades; sin embargo, esto no es fácil de calcular cuando hablamos de enfermedades psiquiátricas complejas. La información de cuanto más riesgo tiene una persona comparada con la población general debe proporcionarse junto con estrategias educativas acerca de cómo interpretar los resultados de las pruebas genéticas de manera precisa. Se necesita legislación precisa para los DTC y normativas de cómo tal información debe interpretarse y aplicarse, incluidas estrategias de intervención basadas en las medidas de riesgo obtenidas con este tipo de pruebas genéticas.

## Bibliografía

1. Walker FO. Huntington's Disease. *Semin Neurol.* 2007;27:143-50.
2. Antonarakis SE, Chakravarti A, Cohen JC, Hardy J. Mendelian disorders and multifactorial traits: the big divide or one for all? *Nat Rev Genet.* 2007;11:380-4.
3. Nothen MM, Nieratschker V, Cichon S, Rietschel M. New findings in the genetics of major psychoses. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12:85-93.
4. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1415-23.
5. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:13675-80.
6. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002;71:877-92.
7. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002;71:337-48.
8. Mah S, Nelson MR, Delisi LE, Reneland RH, Markward N, James MR, et al. Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006;11:471-8.
9. Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, Kane JM, et al. Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007;12:572-80.
10. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet.* 2008;40:1053-5.
11. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS Genet.* 2008;4:e28.
12. Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, Van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry.* 2008;13:570-84.
13. Kirov G, Zaharieva I, Georgieva L, Moskvina V, Nikolov I, Cichon S, et al. A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Mol Psychiatry.* 2009;14:796-803.
14. Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, et al. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000373.
15. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature.* 2008;455:237-41.

16. Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*. 2009;460:753–7.
17. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009;460:744–7.
18. Nieratschker V, Nothen MM, Rietschel M. New Genetic Findings in Schizophrenia: Is there Still Room for the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia? *Front Behav Neurosci*. 2010;4:23.
19. Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietilainen OP, Barnes MR, Touloupoulou T, et al. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2009;18:988–96.
20. McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet*. 2009;41:1223–7.
21. Xu B, Woodroffe A, Rodríguez-Murillo L, Roos JL, Van Rensburg EJ, Abecasis GR, et al. Elucidating the genetic architecture of familial schizophrenia using rare copy number variant and linkage scans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:16746–51.
22. Xu B, Roos JL, Levy S, Van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. 2008;40:880–5.
23. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 2008;455:232–6.
24. Kirov G, Gumus D, Chen W, Norton N, Georgieva L, Sari M, et al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2008;17:458–65.
25. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:402–16.
26. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461:747–53.
27. Braff DL, Freedman R. Clinically responsible genetic testing in neuropsychiatric patients: a bridge too far and too soon. *Am J Psychiatry*. 2008;165:952–5.
28. Borry P, Howard H. DTC genetic services: a look across the pond. *Am J Bioeth*. 2008;8:14–6.
29. Katsanis SH, Javitt G, Hudson K. Public health. A case study of personalized medicine. *Science*. 2008;320:53–4.
30. Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? *N Engl J Med*. 2008;358:105–7.
31. Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction—are we there yet? *N Engl J Med*. 2009;360:1701–3.
32. Wilde A, Meiser B, Mitchell PB, Schofield PR. Public interest in predictive genetic testing, including direct-to-consumer testing, for susceptibility to major depression: preliminary findings. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:47–51.
33. Coors M. Genes in families: attitudes toward genetic testing for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;72:271–3.
34. Hunter MJ, Hippman C, Honer WG, Austin JC. Genetic counseling for schizophrenia: a review of referrals to a provincial medical genetics program from 1968 to 2007. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:147–52.
35. Turner G. Presymptomatic screening for schizophrenia: a geneticist's perspective. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(Suppl): S204–7.
36. Lyus VL. The importance of genetic counseling for individuals with schizophrenia and their relatives: potential clients' opinions and experiences. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144B:1014–21.
37. Lerman C, Croyle RT, Tercyak KP, Hamann H. Genetic testing: psychological aspects and implications. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70:784–97.