



PRESENTE Y FUTURO DE LA BIOGENÉTICA EN EL ABORDAJE DEL TRASTORNO BIPOLAR

Dr. Edwing Octavio García Toro*

Dra. Xarah Meza**

*Médico Residente de Segundo año, Postgrado de Psiquiatría, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Médico Psiquiatra Asistencial del Instituto Hondureño de Seguridad Social

Resumen: La Genética es una ciencia que avanza de manera acelerada de la mano del desarrollo tecnológico en el estudio de diversas entidades que permiten conocer el origen y tratamiento de muchas enfermedades. La Psiquiatría como ciencia que estudia los trastornos mentales y del comportamiento va de la mano con la genética en el estudio de diversos trastornos, particularmente nos referimos en este artículo a las implicaciones de la genética en el abordaje del trastorno bipolar. El estudio del genoma humano ha permitido conocer la participación de múltiples genes y otros factores de riesgo en el desarrollo del Trastorno Bipolar. En base a esto se espera un mejor abordaje del trastorno bipolar.

Palabras claves: genoma; genética; heredabilidad

Summary: The Genetics is a science advancing so fast by the hand of technological development hand in the study of various entities that provide insight into the origin and treatment of many diseases. Psychiatry as a science that studies the mental and behavioral disorders goes along with genetics in the study of various disorders, particularly in this article we refer to the implications of genetics in addressing bipolar disorder. The study of the human genome permits the knowledge of the participation of multiple genes and other risk factors in the development of the bipolar disorder. Based on these findings we expect a better management of the bipolar disorder.

Keywords: genome; genetic; heritability

1. Introducción

A finales del siglo XIX, Emil Kraepelin llama la atención sobre la presencia de un patrón que aparece con mayor frecuencia en algunas familias donde destaca trastornos del afecto y específicamente el trastorno bipolar. Este hecho se refiere a lo que se denomina psicosis maniacodepresiva y que posteriormente se confirma tanto para el trastorno bipolar como para la depresión unipolar.

Sin ninguna duda, la participación de factores genéticos en el trastorno bipolar se ha destacado y demostrado a lo largo del tiempo. La identificación de genes específicos de

relevancia en la etiología del trastorno bipolar a partir del conocimiento y profundización en el estudio del genoma humano y el avance en tecnología de genotipado se han convertido en la punta de lanza para el estudio de la implicación genética en el desarrollo del trastorno. Los grandes esfuerzos de la genética han dado la secuencia del genoma humano y, más recientemente, el HapMap, que es una catalogación de referencia lo que es común en la variación de la secuencia humana. Los autores del trabajo HapMap pidió comparables esfuerzos a gran escala en el ámbito fenotípico. Un concepto similar, el "Proyecto Fenoma Humanos", fue adelantado por Freimer y

Sabatti quienes abogaron por un esfuerzo internacional para crear bases de datos fenómicas, conjuntos completos de información fenotípica recopilada, para ayudar en la identificación de los genes de la enfermedad.¹

Estudios familiares, de gemelos y de adopción han proporcionado una fuerte evidencia de que la variación genética juega un papel importante en la etiología del trastorno bipolar, sin embargo, los genes de susceptibilidad han demostrado ser difíciles de identificar de manera definitiva. Estudios del modo de herencia, han sugerido que múltiples genes son propensos a estar involucrados en la etiología del trastorno bipolar, lo cual es consistente con los resultados de más de 20 exploraciones de vinculación en todo el genoma.

Genéticamente, el trastorno bipolar es sumamente complejo, lo que significa que la participación genética no se debe a la alteración de un solo gen sino a variaciones en un número amplio de genes que están presentes en la población general y que combinados los efectos de múltiples genes con el medio ambiente y factores de riesgo conducen al desarrollo de enfermedad.⁽¹⁾

No todos los subtipos de enfermedades afectivas tienen el mismo grado de transmisión genética.

En general, se ha observado que los subtipos más graves y menos prevalentes (trastorno bipolar tipo I) son más hereditarios que las formas menos graves y más prevalentes (depresión unipolar o distimia).

Esta situación de heterogeneidad, participación poligénica y multifactoriedad en la etiología de un grupo de trastornos variado y clasificado de forma exclusivamente fenomenológica explica que los importantes avances en genética molecular no hayan repercutido de forma significativa en el mejor conocimiento de la transmisión de estas enfermedades y que en cambio sean los estudios familiares y los análisis de segregación, utilizando métodos estadísticos complejos, los que actualmente aportan datos más interesantes y los que posiblemente marcarán una gran parte de la investigación en el futuro inmediato.

Varias características clínicas han demostrado que aumenta la evidencia de ligamiento genético en las regiones cromosómicas o de asociación con las variantes de genes. Por ejemplo: el trastorno bipolar II parece vinculado con las distintas regiones en el cromosoma 18q. En dos conjuntos de datos, rasgos psicóticos mostraron un enlace en el cromosoma 13q, y la edad temprana de inicio muestra el cromosoma 21q22. Se ha informado de que la manía al inicio de síntomas

umenta la vinculación con cromosoma 16p, y un ligamiento en el cromosoma 2 se muestra que se asocia con intento de suicidio en el trastorno bipolar. Rasgos psicóticos, incongruencia entre psicosis con el estado de ánimo y delirios de persecución en el trastorno bipolar han fortalecido la evidencia que sugiere que hay una asociación genética con DTNBP1 (dysbindin), Nrg1 (neuregulina), y DAOA (G72), respectivamente. Estos éxitos iniciales sugieren que la fenomenología clínica puede ayudar a definir las formas genéticamente más homogéneas de trastorno bipolar.

La elección de las características estudiadas en la transmisión genética del trastorno bipolar se ha basado en gran parte por la experiencia clínica. Las características que presentan una agregación familiar puede ser muy prometedor, y la mayoría de las características, como se mencionó anteriormente, que mejoran las señales de vinculación o asociación son de hecho familiar. Sin embargo, sólo una minoría de las características clínicas múltiples en el trastorno bipolar se ha estudiado.

El estudio de las características clínicas se ha visto limitado por el lento proceso de recopilación y montaje de los datos clínicos relevantes en las cohortes de tamaño suficiente. Por otra parte, de cara

hacia el futuro; el descubrimiento de genes de susceptibilidad para los trastornos psiquiátricos mantiene la promesa de una mejor comprensión de la enfermedad, mejorar la definición del diagnóstico así como avances en el tratamiento a través de la farmacogenética, y la oportunidad de evaluar con las pruebas genéticas a los individuos en riesgo de padecer estos trastornos.⁽²⁾

2. La farmacogenética en psiquiatría clínica

La interacción entre factores genéticos y fármacos terapéuticos que comúnmente se conoce ya sea como farmacogenética o farmacogenómica. Por lo general, "farmacogenética", es el término utilizado para describir el estudio de las bases genéticas y las respuestas individuales a fármacos, mientras que el término "farmacogenómica" se aplica más ampliamente para el estudio de las bases genéticas de la susceptibilidad al trastorno y las respuestas de drogas a nivel poblacional.

Farmacogenética psiquiátrica es una floreciente área, lo que constituye un brazo principal de la investigación psiquiátrica actual. En última instancia, el objetivo es usar el genotipo del paciente para predecir tanto la respuesta al tratamiento y el desarrollo de efectos secundarios. Genes específicos vinculados a la

eficacia de los psicofármacos ya han sido identificados, sin embargo, estos estudios todavía tienen que ser replicados en diferentes poblaciones.

El trastorno afectivo bipolar (BPAD), una enfermedad psiquiátrica caracterizada por episodios de depresión y manía, tiene una prevalencia de 1-2% (Weissman et al., 1998). Los estudios de familias, gemelos y adopción han establecido una contribución genética importante, con estimaciones de heredabilidad promedio de alrededor del 70% (Smoller y Finn, 2003). La alta heredabilidad y la disponibilidad de las familias multiplex han proporcionado una sólida justificación para estudios de ligamiento genético⁽³⁾

Varias exploraciones de vinculación BPAD han implicado a una región en el cromosoma 22q12-13. Kelsoe et al. (2001) encontraron una señal significativa en todo el genoma en 22q12.3, mientras los investigadores a partir de muestras del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) Iniciativa Genética, y las genealogías Neurogenética clínicos reportaron evidencia sugestiva de ligamiento (Edenberg et al. 1997; Detera-Wadleigh et al., 1999; Kelsoe et al. 2001). Estudios de ligamiento genético en el trastorno afectivo bipolar, tanto (BPAD) han implicado a las regiones solapadas de cromosoma 22q. Hemos informado

anteriormente de que las genealogías BPAD que contienen varios miembros con síntomas psicóticos mostraron un enlace en el cromosoma 22q12.3.

3. Estudios genéticos

Estudios de familia: La búsqueda de un gen no puede proceder sin el establecimiento de pruebas de agregación familiar de la DBP. Antes de la década de 1960, 13 estudios han demostrado el riesgo de un aumento sustancial de los principales trastornos del humor en familiares de primer grado de probandos con los principales trastornos del humor. Desde ese momento, por lo menos.⁽⁴⁾

Los estudios de familia informan de la frecuencia con que aparece una enfermedad en determinados grupos familiares y nos permiten calcular los riesgos mórbidos en función del grado de parentesco con el probando enfermo. No distinguen entre la participación genética y la ambiental en la etiología de los trastornos, pues habitualmente las familias comparten dotación genética pero también tienen muchas otras características comunes.

La forma de realizar los estudios de familia se ha modificado con el tiempo. Los análisis dicotómicos "presencia/ausencia" de la enfermedad en la familia, útiles para el estudio de enfermedades

monogénicas que se transmiten según las leyes de Mendel, no son aplicables al estudio de trastornos con formas de transmisión compleja. El cálculo de las prevalencias familiares es más adecuado para estudiar este tipo de enfermedades. Mucho más si las prevalencias familiares son corregidas en función de las edades de riesgo y otras características que pueden modular los resultados, por ejemplo el sexo.

Actualmente existen diversos métodos para la corrección de prevalencias familiares: el más sencillo consiste en dar un valor "uno" a todos los individuos de la familia que sobrepasan la edad considerada de riesgo, "medio" a los que se encuentran dentro de la edad de riesgo y "cero" a los que no llegan a esta edad.

Estudios de gemelos

Se han llevado a cabo desde la década de 1920. Hay seis estudios anteriores que examinaron el estado de ánimo y el trastorno general. Todos menos uno de estos estudios mostró que los gemelos monocigóticos, que comparten el 100% de sus genes, son más concordantes para el estado de ánimo trastornos que los gemelos dicigóticos, que comparten el 50% de los sus genes. Este la tendencia es a menudo resumidos por las tasas de concordancia ya través de las

estimaciones de heredabilidad genética ⁽⁵⁾.

Tsuang y Faraone revisó seis estudios del trastorno bipolar en gemelos. En total, estos estudios asignado alrededor del 60% del varianza a factores genéticos, 30-40% de la varianza comunes a los factores ambientales, y 10% a únicos factores ambientales, aunque estos principios los estudios a menudo no distinguen entre trastorno bipolar la enfermedad y otros trastornos episódicos del estado de ánimo como depresión unipolar. En un trabajo posterior, Kendler et al. mostraron que la genética ha contribuido a aproximadamente el 79% de la varianza, mientras que única del medio ambiente componentes representaron el restante 21%. Los estudios de gemelos más recientes que examinan la responsabilidad para el trastorno bipolar han encontrado evidencia por influencia aún mayor genética de entre 85% y 93%.⁽⁶⁾

El hecho que en muchas enfermedades la concordancia entre gemelos monozigotos sea superior a la de gemelos dizigotos sin llegar al 100% induce a pensar que la herencia tiene un papel en la transmisión del trastorno pero que otros factores ambientales participan en el mismo e introduce los conceptos de multifactoriedad -como evidencia de participación de múltiples factores en la génesis de un

trastorno- y heredabilidad -como la posibilidad de calcular qué proporción de estos factores son genéticos.

Para los trastornos bipolares se calcula el una heredabilidad aproximada de hasta el 93%, la más alta comparada con otros trastornos psiquiátricos comunes.

Estudios de adopción

Otra forma de aproximarse al papel de la transmisión genética de un determinado trastorno son los estudios realizados en pacientes adoptados en relación a los padres biológicos y a los adoptivos. Los estudios de adopción se utilizan en psiquiátrica genética para ampliar aún más las pruebas de genética y contribuir al medio ambiente a los trastornos psiquiátricos.

Debido a que un niño se mudó a un hogar adoptivo tendrá un nuevo medio ambiente, pero no una manipulación genética. Entonces se puede examinar la semejanza de los hijos hacia los padres biológicos y su padres adoptivos. Estos estudios, sin embargo, tienden a ser difícil de conseguir y dar lugar a un número de confusiones.

Ha habido pocos estudios de adopción de cualquier trastorno del humor. Mendlewicz y Rainer mostraron que los padres biológicos de los adoptados bipolar mostraron

una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos enfermedad que los padres adoptivos. Los parientes biológicos tenían seis veces más probabilidades de haber completado el suicidio, tuvo un aumento de ocho veces en la depresión mayor, y un aumento de 15 veces en el alcoholismo en comparación con sus familiares adoptivos. Debido a que las personas adoptadas tienen genes de una familia y están expuestos al medio ambiente de otro, los estudios de adopción puede ayudar a distinguir entre el impacto de estos dos factores.

Cabe esperar que, si una enfermedad se transmite genéticamente, la concordancia sea superior con los padres biológicos que con los padres adoptivos, mientras que si es ambiental haya mayor concordancia con los padres adoptivos con los que se ha compartido el ambiente, a menudo desde épocas tempranas.

Por otra parte, estos estudios no tienen en cuenta la posible influencia de factores ambientales correspondientes al período prenatal, lo cual puede confundir los resultados.

Estudios de genética molecular

El objetivo de la genética molecular es identificar mutaciones que puedan ser responsables de determinadas variaciones fenotípicas y que puedan

tener implicación en la presentación de los trastornos.

Para la realización de estudios de genética molecular se utilizan diversas estrategias:

- El ligamiento genético, formando parte o no del estudio sistemático del genoma.
- Los estudios de asociación genética, utilizando en la mayoría de casos genes candidatos

Estudios de ligamiento

Aplican una excepción a una de las leyes de Mendel según la cual cada gen se transmite de forma independiente y por tanto la probabilidad de que dos genes se transmitan conjuntamente a un mismo individuo es del 50%. En realidad se ha observado que si dos genes están situados próximamente en la misma región de un determinado cromosoma, la probabilidad de que se transmitan conjuntamente es superior.

A partir de esta observación y utilizando marcadores genéticos identificados, se puede inferir la localización cromosómica del gen responsable de un determinado trastorno. Ahora hay pruebas sólidas de la vinculación del trastorno bipolar a varias localizaciones cromosómicas incluyendo 4p, 12q, 38p, 18q, 21q y el

apoyo a la vinculación a un número de otras regiones.

Asimismo, varios cromosómico las regiones de los cuales 1 q, 6p, Sp., cortar, 13q, 18p y 22q vinculación espectáculo a la esquizofrenia. Una emocionante pero la observación inesperada es una superposición de trastorno bipolar y regiones de la esquizofrenia en particular sobre la vinculación LOP, 13q, 18q, 22q (23, 24), donde la vinculación ha sido ha informado tanto a la esquizofrenia y el trastorno bipolar, plantea la posibilidad de que algunos factores de riesgo genéticos contribuir a una gama de síntomas psicóticos dando lugar a fenotipos que cruzan el diagnóstico tradicional límites que separan la esquizofrenia y trastornos afectivos.⁽⁷⁾ El interés de los estudios de ligamiento consiste en que se puede conocer la localización del gen responsable del trastorno sin necesidad de disponer de una hipótesis fisiopatológica del mismo, porque no es necesario conocer la función del gen para identificar su localización.

El principal problema de los mismos, en su aplicación a los trastornos afectivos y a otras enfermedades de transmisión compleja, es que en realidad fueron ideados para el estudio de enfermedades monogénicas con un modo de transmisión simple y para poblaciones extensas.

En enfermedades poligénicas y complejas, en determinadas muestras, algunos de los genes implicados pueden permanecer indetectados mientras que otros, aparentemente relacionados, quizás no tengan repercusiones fenotípicas (no siempre alelos distintos tienen capacidad para codificar proteínas con función distinta). Con ello se explican los resultados limitados y contradictorios de que disponemos.

Actualmente, cuando el análisis sistemático del genoma permite conocer muchos polimorfismos genéticos que pueden tener papel de marcador, es cuando los estudios de ligamiento han puesto más en evidencia sus limitaciones y su escasa aplicación al estudio de las enfermedades de transmisión compleja con escasa relación entre genotipo y fenotipo.

También se ha analizado la relación entre subgrupos de trastornos afectivos (principalmente el trastorno bipolar) y polimorfismos de ADN que han permitido hipotetizar como loci de susceptibilidad algunas regiones de los cromosomas X, 6, 11 y 21 entre otros.

En los últimos años, utilizando el análisis sistemático del genoma se han multiplicado los estudios de ligamiento. Se han aportado resultados positivos en:

- Las regiones p16 y q35 del cromosoma 4. Coinciden con la posible ubicación de genes candidatos (para el receptor de la dopamina D5 y el receptor alfa adrenérgico 2C) en estas regiones cromosómicas.
- Región pericentrométrica del cromosoma 18.
- Región q11 del cromosoma 22.

Estudios de asociación genética

Se basan en la posible relación entre la presentación de la enfermedad y determinadas variaciones en los genes considerados posibles responsables de la misma.

Para realizar estudios de asociación es necesario partir de una hipótesis etiopatogénica. El gen o genes estudiados son los relacionados con la función que hipotéticamente está alterada en el trastorno. Son los genes candidatos.

Sin embargo, como ya hemos referido, no siempre los distintos alelos de un mismo gen tienen funciones clínicas distintas. Entonces se puede dar el caso que una enfermedad ocasionada por variaciones proteicas causadas por los dos alelos no fuese considerada como tal o, inversamente, que variaciones genéticas no repercutan en la aparición de la enfermedad.

En otros casos la enfermedad está ocasionada por una determinada combinación de genes y el estudio de uno de ellos puede no darnos la clave

Aparecen nuevamente falsos positivos en estudios de comunidades muy cerradas con alto índice de endogamia y escasa variación alélica en su población general. En este caso, tal como hemos citado con anterioridad, sólo los estudios de casos y controles estratificados por lugar de procedencia pueden ayudar a solventar la situación. Respecto de los trastornos afectivos, se han considerado genes candidatos aquellos que codifican receptores o enzimas implicados en la función de los neurotransmisores. Los agruparemos en genes que codifican receptores de los neurotransmisores y genes que codifican enzimas implicados en la síntesis y el metabolismo de los neurotransmisores.

Genes que codifican receptores de los neurotransmisores

La mayoría de los estudios genéticos previos de asociación de los trastornos afectivos han comparado los genotipos en casos y controles para encontrar loci que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad. Los factores genéticos también pueden influir en la gravedad o el subtipo de la enfermedad. Tales loci pueden o no pueden ser los mismos

que los que están asociados con susceptibilidad a la enfermedad. Debido a la marcada heterogeneidad fenotípica y genética de los trastornos afectivos (MacKinnon et al., 1997), división de las muestras de los pacientes en las bases de la gravedad y otras variables clínicas pueden afinar nuestro análisis y aumentar el poder de identificar loci que afectan el riesgo de enfermedad en subgrupos específicos. La caracterización de loci que influyen en la gravedad de la enfermedad, posiblemente, también puede servir de base para diferentes abordajes terapéuticos basados en el genotipo. En este estudio se ha escrito polimorfismos en el transportador de la serotonina, los receptores de dopamina, triptófano hidroxilasa, la tirosina hidroxilasa y monoamino oxidasa. La investigación se realizó con los siguientes indicadores de gravedad de la enfermedad: el número de episodios maníacos, el número de episodios depresivos, el número total de episodios, la edad de inicio, la historia de los síntomas psicóticos, la historia de comportamiento suicida, y la historia de abuso de sustancias.⁽⁸⁾

Receptores dopaminérgicos D2 y D4 situados en el cromosoma 11. En población española se ha encontrado asociación genética entre uno de los alelos del gen que codifica el D2 y trastorno bipolar, sobre todo en sus

formas más graves y con buena respuesta al litio.

- Receptor de la dopamina D5 y alfa adrenérgico 2C situados en el cromosoma 4.

- Receptores serotoninérgicos 5HT1 y Gabaérgico GABRA 1 situados en el cromosoma 5. Mansour y colaboradores (2005) reportan en su estudio, sobre Polimorfismos de genes de serotonina y el trastorno bipolar I: Enfoque en el transportador de serotonina, que las asociaciones sugestivas están disponibles para el receptor 5HT2A y los genes del transportador de serotonina⁽⁹⁾

Con la disponibilidad de datos amplios de polimorfismos y técnicas de genotipado de alto rendimiento, la evaluación de estos genes con muestras de poder estadístico adecuado se garantiza.

- Receptor Gabaérgico GABRA 3 situado en el cromosoma 15.

- Receptores de la serotonina 5HT2A, situado en el cromosoma 13, y 5HT2C, situado en el cromosoma X. En este último caso sólo se ha descrito asociación con trastorno bipolar en mujeres con homocigosis. Es difícil justificar este hallazgo sin introducir otras variables moduladoras sean genéticas o ambientales.

Un interés especial tiene el gen que

codifica el transportador de la serotonina, pues juega un papel crítico en la neurotransmisión serotoninérgica y también modula la acción de antidepresivos tricíclicos e ISRS.¹⁰

Genes que codifican enzimas implicadas en la síntesis y el metabolismo de los neurotransmisores

Se ha hallado asociación genética con el gen que codifica la tiroxina hidroxilasa y el gen de la triptófano hidroxilasa, ambos situados en el cromosoma 11.

El grupo español de estudio del cromosoma 11 halló relación entre la presencia de uno de los alelos de la tirosina hidroxilasa y trastorno bipolar tipo I, siendo el tipo II más heterogéneo. Estos resultados coinciden con estudios realizados en Francia.

La Tirosina hidroxilasa (TH) la enzima limitante en la síntesis de dopamina y noradrenalina, que han sido implicados en la etiología de los trastornos del humor. Los estudios de asociación con cualquiera de los RFLP o los polimorfismos de repetición tetranucleótido han reportado resultados contradictorios en el trastorno afectivo bipolar (Kawada et al, 1995;. Malafosse et al, 1997; Meloni et al, 1995;.. Oruc et al, 1997). Un meta-análisis de ocho

estudios mostraron una asociación significativa entre el gen de la TH y el trastorno afectivo bipolar (Turecki et al., 1997). En nuestro reciente estudio, una débil asociación fue detectada en pacientes unipolares con el polimorfismo PstI (Furlong et al., 1999).

Finalmente, algunos polimorfismos, inicialmente utilizados como marcadores genéticos en estudios de ligamiento, posteriormente se han convertido en genes candidatos. Un ejemplo de ello es el gen que codifica la haptoglobina, que parece que presenta una distribución alélica específica en las depresiones unipolares y algunos trastornos bipolares con historia familiar de trastorno unipolar exclusivamente. Esta forma alélica, menos eficaz para la síntesis de la proteína, podría estar relacionada con la hipótesis inmunológica de la depresión.

En resumen, en la actualidad existen múltiples datos procedentes de la investigación en genética molecular que aportan información sobre asociación o susceptibilidad a los trastornos afectivos.

Sin embargo, ninguno de estos datos se puede dar como definitivo sea porque no ha podido ser replicado en series de pacientes más o menos homogéneas clínicamente o porque no hay evidencia suficiente de su

papel en la fisiopatogenia de alguno de los trastornos afectivos

4. Modelos de herencia

Modelo monogénico

El **modelo monogénico**, en el que un único gen es el responsable de la enfermedad, no ha podido ser aplicado de forma generalizada a los trastornos del humor. Sin embargo, se han descrito dos patrones de herencia monogénica en grupos familiares afectos de trastornos afectivos: autosómico dominante y ligado al cromosoma X.

Ya en la década de los sesenta, partiendo de estudios con marcadores genéticos clásicos (daltonismo, grupo sanguíneo), se observó una mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino y ausencia de transmisión "hombre-hombre" que justificó la hipótesis de un modelo de transmisión dominante ligado al cromosoma X. Sin embargo, otros estudios han descrito transmisión padre-hijo y proponen un modelo de transmisión autosómica.

Pero la mayoría de datos no concuerdan con un modelo monogénico de transmisión y parece que, de existir, estaría relacionado sólo con algunas formas especialmente graves de trastorno bipolar.

Modelo de vulnerabilidad con umbral de susceptibilidad

Quizás el más extendido es el modelo de **vulnerabilidad con umbral de susceptibilidad**, según el cual se hereda una especial susceptibilidad para padecer el trastorno, pero ésta sólo se expresa fenotípicamente en presencia de determinados factores ambientales. En la hipótesis de la vulnerabilidad genética pueden intervenir uno o más genes. Esta hipótesis permite también explicar los distintos niveles de gravedad del trastorno en función del número de genes implicados, de otros factores ambientales y de la presencia de factores genéticos de modulación de las características genotípicas.

Modelo de anticipación

En algunas muestras de pacientes afectivos se ha propuesto el modelo de **anticipación**, según el cual generaciones sucesivas tienden a presentar el trastorno con más gravedad y de forma más precoz. Este fenómeno es debido a la expansión progresiva de secuencias repetidas de trinucleótidos de determinadas regiones del genoma.

Herencia mitocondrial

Finalmente, desde que se ha identificado ADN en las mitocondrias, se ha estudiado el papel del mismo. Actualmente se conoce que el ADN

mitocondrial tiene la misma capacidad de transmitir características que el nuclear. Sin embargo, sólo se transmite por vía materna (los espermatozoides no tienen mitocondrias). Estudios recientes, en los que se sugiere que en determinadas familias la transmisión de la enfermedad es únicamente por vía materna, introducen el posible papel de **la herencia mitocondrial** en algún subgrupo de pacientes bipolares.

5. Futuro de la investigación genética aplicada a los trastornos afectivos

Los factores clínicos de confusión, difíciles de solucionar en un momento en que no disponemos de bases etiológicas o fisiopatológicas demostradas para los trastornos afectivos, se están intentando corregir con:

Utilización de otras formas de clasificación de los enfermos, más allá de sus características clínicas. La edad de inicio de los trastornos parece ser un factor de gravedad de los mismos y puede ser una forma de clasificación alternativa. También hay datos destacados en referencia a la heredabilidad del riesgo de suicidio y de algunas características fisiológicas, neuropsicológicas o de la personalidad.

Utilización de muestras muy homogéneas en los estudios de genética molecular, sea utilizando criterios clínicos o algunos de los referidos en el párrafo anterior.

Sin embargo, en el momento actual, en que los avances en genética molecular no parecen repercutir directamente en el estudio etiológico de los trastornos afectivos y cuando los avances en estadística permiten la elaboración de análisis sofisticados, el estudio de familias y los posteriores estudios de segregación familiar pueden marcar en parte el futuro inmediato.

Cabe discutir si es necesario aplicar este tipo de estudios a poblaciones homogéneas clínicamente o a grupos más amplios que permitan analizar mejor la superposición clínica en determinados trastornos y estudiar la utilidad del modelo de transmisión familiar como forma alternativa de clasificación etiológica. Esto sin olvidar que la genética clásica se refiere a la secuencia de ADN que se hereda, pero la epigenética confronta a la psiquiatría con la hipótesis de que ambos genes tanto normales como en riesgo pueden contribuir a un trastorno mental ⁽¹⁰⁾.

6. Conclusiones

1. En la era actual, los estudios están haciendo aportes significativos en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos

mentales, como el trastorno bipolar. Sin embargo aún queda mucho trabajo por hacer en términos de investigación para definir con certeza sus alcances y contribuciones.

2. Aspectos clínicos son relevantes en el estudio de la genética, considerando que de cara al futuro se requiere de muchos aportes para la clasificación fenotípica de las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos mentales.
3. La historia clínica y los antecedentes psiquiátricos de la familia en la práctica diaria de la psiquiatría deben ser elementos a no dejar inadvertidos para llamar la atención sobre la carga genética familiar que se manifiesta en diferentes personas.
4. Respecto de la **metodología** de investigación deben definirse muy bien la clasificación diagnóstica y de criterios de inclusión-exclusión de las muestras seleccionadas; la utilización de instrumentos que faciliten la objetivación de los síntomas, tanto en los probandos como en los familiares.
5. Factores clínicos: La clara definición del fenotipo, clave para los estudios genéticos, es difícil en el caso de los trastornos afectivos por:
 - La subjetividad, imprecisión y variabilidad de los síntomas propias de las enfermedades

psiquiátricas que induce la baja concordancia en el diagnóstico y la utilización de estos síntomas como la única forma de clasificación de los trastornos afectivos.

- La escasa estabilidad diagnóstica, máxima en un trastorno en el que sólo el seguimiento longitudinal nos permite realizar el diagnóstico (el trastorno bipolar sólo puede diagnosticarse después de un episodio maníaco y éste puede presentarse mucho después de los episodios depresivos) y la presencia de casos mixtos (trastorno esquizoafectivo, depresión doble...) que han justificado las hipótesis del continuum entre psicosis o entre trastornos afectivos.
- Por las altas tasas de comorbilidad (con otras psicosis, trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias...) debemos sospechar factores etiológicos comunes, sea porque en realidad son un mismo trastorno en distintas etapas evolutivas o de gravedad variable, o porque uno de los trastornos es secundario al principal.

Referencias Bibliograficas:

1. Potash JB, Toolan J, Steele J, Miller EB, Pearl J, Zandi PP et al. The bipolar disorder

phenome database: a resource for genetic studies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1229–37.

2. Hill MK, Sahhar M. Genetic counselling for psychiatric disorders. *Med J Aust* 2006; 185 (9): 507–10

3. Potash JB, Buervenich S, Cox NJ, Zandi PP, Akula N, Steele J et al. Gene-Based SNP Mapping of a Psychotic Bipolar Affective Disorder Linkage Region on 22q12.3: Association With *HMG2L1* and *TOM1*. *Am J Med Genet* 2008; 147 (Pt B):59–67.

4. Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL et al. Clock Genes May Influence Bipolar Disorder Susceptibility and Dysfunctional Circadian Rhythm. *Am J Med Genet* 2008; 147 (Pt B):1047–1055.

5. Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2005; 7: 598–609

6. Van den Bree MBM, Owen MJ. The future of psychiatric genetics. *Ann Med* 2003; 35:122–134

7. Blackwood D, Muir W. Molecular genetics and the epidemiology of bipolar Disorder. *Ann Med* 2001; 33: 242-247.

8. Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Med. Genet* 2000; 96: 36–42

9. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Pless L, Bamne M, Chowdari KV et al. Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: Focus on the serotonin transporter. *Annals of Medicine* 2005; 37: 590–602

10. Bondy B. Genetics in psychiatry: Are the promises met? *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011; 12 (2): 81–88