

Nuevos genes que influyen en el comportamiento humano

Fabio Salamanca-Gómez*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

Por la enorme complejidad que representa, no existe un reto mayor en la genética humana contemporánea que desentrañar la participación de los genes en el comportamiento. Como se trata de una compleja característica que resulta de una muy sutil y permanente interacción entre la dotación genética del sujeto y los factores variables de índole ambiental, la primera aproximación de importancia para tratar de dilucidar el componente genético del ambiental en el comportamiento fue comparar la concordancia entre gemelos monocigotos y dicigóticos para distintos rasgos de la personalidad, ya que los primeros comparten la misma carga genética, mientras que los segundos tienen únicamente, como sucede con nuestros hermanos o nuestros padres, la mitad de los genes en común. En algunos casos, como en la esquizofrenia, la concordancia entre gemelos monocigotos es más de 10 veces mayor que la encontrada en los dicigotos. Incluso si se eliminan variables de índole ambiental y se comparan los hallazgos entre los gemelos cuando uno de ellos es dado en adopción, la concordancia entre los gemelos que permanecen con sus padres biológicos y aquellos que crecen con sus padres adoptivos, sigue siendo mucho mayor entre los gemelos monocigotos que entre los dicigotos, lo cual claramente demuestra la participación de los genes en el comportamiento.

El proyecto del genoma humano y el advenimiento de la medicina genómica, que ha revolucionado el ejercicio profesional médico, no podría dejar de arrojar luz sobre este campo fascinante. Es así que se han podido descubrir numerosos genes que implican predisposición a padecimientos relativamente comunes tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el autismo o la enfermedad de Alzheimer.

Un hallazgo, sin embargo, de singular importancia lo constituye el reciente informe de Millar y cols.¹ quienes encuentran que alteraciones en el gen DISC1 (*Disrupted In Schizophrenia 1*) permite aclarar relaciones entre la esquizofrenia y las psicosis afectivas.

Los autores describen la primera alteración cromosómica, que interrumpe el gen DISC1 en un extenso árbol

genealógico de una familia escocesa en el que la traslocación t (1;11) (q42;q14) cosegrega con esquizofrenia en 7 casos, con trastorno bipolar en 1 y con desórdenes afectivos relacionados en 10 casos. Se conocía que un SNP (polimorfismo de un simple nucleótido) que implica el cambio de serina por cisteína en la posición 704 del gen DISC1 se asocia con esquizofrenia, con variaciones en el tamaño del hipocampo y con alteraciones en algunas funciones cognitivas, pero no se había demostrado que la disminución de la proteína codificada por el gen DISC1 se asociara con trastornos esquizofrénicos.

De manera todavía más interesante, los autores encontraron otro paciente con esquizofrenia, no relacionado con la familia anterior, pero portador de una traslocación t (1;16) (p31.2;q21), la cual interrumpe el gen de la fosfodiesterasa 4B que interactúa fuertemente con el gen DISC1 y que constituye el único mecanismo para inactivar el AMP cíclico (AMPc) intracelular. La interacción, entonces, entre DISC1, PDE4B y el catabolismo mitocondrial del AMPc, sería un mecanismo molecular subyacente para la aparición de los trastornos esquizofrénicos.

Es interesante señalar que los ratones en los que experimentalmente se disminuye la expresión del gen DISC1 muestran alteraciones de la migración neuronal y de la arborización de las dendritas, por lo que los hallazgos de Millar y cols.¹ apoyan fuertemente el hecho de considerar a la esquizofrenia como una alteración del desarrollo neuronal.

Por otra parte, el síndrome de Gilles de la Tourette se caracteriza por múltiples tics asociados con torciones del tronco, inhalaciones y vocalizaciones (todas ellas involuntarias) y en ocasiones impulsos agresivos. Su inicio es temprano en la niñez y a menudo se acompañan de comportamientos repetitivos, síntomas obsesivo-compulsivos, déficit de atención e hiperactividad. Su frecuencia es de 1 en 100 en la población general.

Se han localizado varios genes candidatos en distintos cromosomas² pero el hallazgo más convincente es el re-

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado postal 12-951, México, D.F. C.P.03020.

cientemente informado por Abelson y cols.³ quienes identificaron un paciente con síndrome de Gilles de la Tourette con una inversión del brazo largo del cromosoma 13 con puntos de ruptura en q31.1 y q 33.1 [inv(13)(q31.1;q33.1)]. No había antecedentes familiares de la entidad por lo que los autores³ estudiaron detenidamente los sitios de rompimiento de la traslocación para precisar el o los genes que estuvieron interrumpidos. Se centraron en el gen SLITRK1 (Slit and Trk-like family member1) el cual codifica una proteína con dos motivos ricos en leucina, que se expresa abundantemente en regiones cerebrales asociadas con el síndrome y que tiene un papel importante en el desarrollo neuronal. Encontraron que efectivamente la proteína estaba disminuida en el paciente por un efecto de regulación anómala originado en el cambio de posición del gen secundario a la traslocación cromosómica.

Con este hallazgo, se dieron a la tarea de investigar el gen SLITRK1 en 174 pacientes con el síndrome de Gilles de la Tourette. Encontraron la delección de un nucleótido que alteraba el marco de lectura e implicaba la presencia de una proteína truncada que no podía cumplir su función normal.

Los autores, además, encontraron dos individuos no relacionados que mostraban variantes del gen SLITRK1 que

alteraban su sitio de unión a un microRNA que regula su expresión. Utilizando cultivos de neuronas piramidales los autores demostraron cómo la sobreexpresión del gen normal SLITRK1 aumenta notablemente el crecimiento de las dendritas, mientras que las que reciben el gen mutado tienen muy pobre desarrollo. Los autores se encaminan a obtener un animal sin el gen SLITRK1 (knock out) para investigar sus efectos en el desarrollo cerebral.

Estos avances contribuyen de manera notable a esclarecer los mecanismos moleculares subyacentes en la aparición de la patología del comportamiento y abren nuevas posibilidades para ofrecer mejores tratamientos.

Referencias

1. **Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Chrisite S, Buchanan SR, et al.** DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in Schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science* 2005;310:1187-1191.
2. The Tourette syndrome Association International Consortium for Genetics. *Am J Hum Genet* 1999;65:1428-1437.
3. **Abelson JF, Kwan KY, O'Rock BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al.** Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005;310:317-320.