
EDITORIAL

El rol de los genes en la depresión: una mirada al presente y futuro en el campo de las investigaciones genéticas.

Beatriz Marcheco Teruel.¹

La depresión mayor (Major Depressive Disorder; MDD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad psiquiátrica frecuente con altos niveles de mortalidad y morbilidad en todas las poblaciones. Se estima que entre el 10-15% de la población padecerá algún episodio clínico de depresión a lo largo de la vida.¹ Según la Organización Mundial de la Salud un 5% de los hombres y un 9% de las mujeres padecen episodios depresivos cada año.²

Los estudios realizados en familias, gemelos e individuos adoptados han indicado consistentemente la existencia de factores de riesgo genéticos asociados al origen de la depresión. Los estudios en gemelos sugieren una heredabilidad de un 40%-50% y los estudios en familias indican que, los familiares de primer grado de individuos con depresión tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de padecer depresión en algún momento de sus vidas, comparado con quienes no tienen antecedentes familiares. Ambos resultados positivos en cuanto a la agregación familiar; los de estudios en gemelos y los obtenidos en familias, han incrementado la esperanza de que la investigaciones moleculares puedan revelarnos aquellos genes de influencia substancial en el riesgo para padecer el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, los resultados hasta hoy reportados por los intensivos estudios moleculares desarrollados han sido lentos y escasos, tal y como ha ocurrido en otras enfermedades comunes y complejas, por ejemplo: diabetes mellitus, hipertensión y asma.

Los mayores obstáculos que han incidido en la localización de posibles genes asociados al origen de la depresión, son similares a los de las enfermedades mencionadas y están dados por: la posibilidad de que un solo gen esté asociado a la susceptibilidad a depresión no parece ser la hipótesis más plausible en este caso; a la probabilidad de que haya más de un gen involucrado se une la posibilidad de que cada gen de susceptibilidad añada una pequeña fracción al riesgo genético total (un efecto aditivo pequeño de varios genes involucrados que además se combinen en sus efectos con aquellos derivados de factores de riesgo no genéticos); la ocurrencia de una heterogeneidad genética compleja que implica que múltiples sets de genes de susceptibilidad que se solapan parcialmente, y que están en interacción con factores no genéticos, da lugar a su vez a una predisposición que se manifiesta en una variabilidad clínica diversa en el comportamiento de los trastornos afectivos.

Una revisión de la literatura que contiene los principales hallazgos moleculares reportados al respecto muestra como los resultados de los mencionados estudios han implicado sistemáticamente a genes relacionados con la vía de la serotonina y con el factor neurotrófico derivado del cerebro, como posibles genes candidatos en relación con la predisposición para la enfermedad.

El gen que codifica para el transportador de serotonina así como otros genes del sistema serotoninérgico son genes candidatos para la susceptibilidad a la depresión, dado que la mayoría de los medicamentos antidepresivos de probada eficacia actúan sobre estos sistemas. Varios estudios han implicado a un polimorfismo de 44 pares de bases ubicado en la región promotora del gen para el transportador de serotonina como asociado a la depresión mayor y a otros trastornos mentales (SLC6A4), otros estudios sin embargo, no han replicado tal asociación. Dada la relación de estos

¹ Especialista de 2do grado en genética clínica. Doctora en Ciencias Médica. Profesora Titular e Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

sistemas con la respuesta terapéutica a la enfermedad, las investigaciones realizadas han abarcado también el campo de la farmacogenética, otro terreno en rápido crecimiento en el campo de las investigaciones de la genética psiquiátrica. Como parte del sistema serotoninérgico, el receptor 2A (gen *HTR2A*) es otro de los genes más consistentemente replicado en los estudios reportados.³⁻⁵

Los estudios de interacción gen-ambiente han recibido a su vez una atención creciente en los diseños para abordar las causas de la depresión mayor, dada la robusta correlación entre los eventos estresantes reportados entre aquellos que padecen la enfermedad. Así por ejemplo, un estudio desarrollado por investigadores del Instituto de Psiquiatría de Londres⁶ indicó que individuos con una o dos copias del alelo corto del promotor del transportador de serotonina poseían mayor riesgo de depresión en dependencia de su exposición a eventos estresantes ocurridos en sus vidas. De modo similar ocurrió para el receptor de serotonina 2A y la pobre relación madre-hijo durante las primeras etapas de la vida en relación con síntomas de depresión en la adultez.⁷

Recientes y numerosas evidencias sugieren una un importante rol del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en asociación con los trastornos afectivos. Los estudios realizados fundamentalmente en animales, han documentado una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro a nivel del hipocampo en animales expuestos a estrés crónico, por otra parte la administración de antidepresivos en tales casos, ha incrementado los niveles de esta sustancia en el propio hipocampo. En particular variaciones asociadas con el polimorfismo Val66Met del gen BDNF es el que ha sido replicado en estudios en humanos con trastornos afectivos.⁸

Por último, el descubrimiento de una nueva isoforma de la enzima Triptófano Hidroxilasa denominada TPH2, ha generado creciente interés en la conexión entre el sistema serotoninérgico y las posibles causas de depresión. El gen que codifica para la TPH2 está localizado en el brazo largo del cromosoma 12, una región que sistemáticamente ha estado implicada en hallazgos de interés al realizar estudios moleculares del trastorno afectivo bipolar. Al parecer los déficits en la síntesis secundaria de serotonina a nivel del cerebro, proceso mediado por la acción de esta enzima, debido a variaciones en el gen TPH2, pueden representar un importante factor de riesgo para la enfermedad depresiva mayor.

El campo de la genética psiquiátrica en general, en rápido crecimiento en cuanto al diseño de investigaciones y la aplicación de las nuevas tecnologías de la genética incluyendo la secuenciación de genomas completos, no ha generado resultados a la velocidad esperada probablemente debido a la alta complejidad de los fenotipos que se corresponden con los diferentes trastornos mentales y probable susceptibilidad compartida desde el punto de vista genético entre la mayor parte de ellos. Es importante precisar que en cualquier caso, la información genética derivada de tales estudios aportará una pequeña parte de información adicional a la que posee la historia personal de los pacientes con estas enfermedades. Es la suma de factores endógenos y exógenos la que influencia y contribuye en mayor medida al bienestar o la patología que subyace en las causas de los trastornos mentales.

En los últimos 8 años, hemos venido realizando en Cuba un grupo de estudios de agregación familiar y en gemelos que padecen depresión. Tales estudios, independientemente de que no poseemos la tecnología molecular necesaria para abordar la investigación a ese nivel, han resultado útiles para estimar la heredabilidad de esa enfermedad en nuestra población que según el registro nacional de gemelos es de un 54% con una concordancia 3.1 veces mayor en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos.

El presente número de la Revista de Genética Comunitaria está dedicado a 10 estudios que con un diseño común fueron realizados en 9 municipios del país. Como parte de un proyecto de investigación del Centro Nacional de Genética Médica, se buscó explorar en pacientes, familiares de primer grado,

estudiantes de medicina y especialistas en genética clínica, psiquiatría y medicina general integral fundamentalmente, los conocimientos, aceptación social, y actitudes hacia individuos con depresión, investigaciones genéticas en este campo y posibles tests predictivos para la susceptibilidad individual a padecer depresión que puedan estar disponibles en el futuro. El trabajo desarrollado por especialistas en medicina general integral y licenciados en enfermería como parte de sus tesis para obtener el grado científico de master en ciencias con habilidades para el desempeño como asesores genéticos, permitió a su vez diseñar estrategias personalizadas para el asesoramiento genético de esta enfermedad en cada área de salud en la que transcurrió la investigación, de manera que se diera respuesta a las necesidades de conocimiento, trabajo educativo y superación en el caso de los profesionales, en relación con la enfermedad. Exponer los resultados obtenidos permite por un lado, realizar una mirada a cuánto debemos y podemos hacer aún en función de incrementar los conocimientos de familias con la enfermedad y de los propios profesionales de la salud y en consecuencia mejorar su manejo, y por otro, nos facilita herramientas para entrenarnos en la investigación de un frecuente y complejo problema de salud que no está suficientemente diagnosticado y abordado en nuestra propia población. Esperamos que este trabajo pueda ser útil también en la motivación para extender estudios similares a otras enfermedades frecuentes en nuestro medio.

Referencias bibliográficas

1. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J Psychiatr Res.* 2004;38:3–15.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:617–627.
3. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, et al. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry.* 2010;167:509–527.
4. Goldman N, Gleit DA, Lin YH, et al. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depress Anxiety.* 2010;27:260–269.
5. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry.* 2010;15:18–22.
6. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301:386–389.
7. Jokela M, Keltikangas-Jarvinen L, Kivimaki M, et al. Serotonin receptor 2A gene and the influence of childhood maternal nurturance on adulthood depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:356–360.
8. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58:307–314.

Dra. CM. Beatriz Marcheco Teruel

