



Revisión

Avances en enfoques multidisciplinarios y en diversas especies para el examen de la neurobiología de los trastornos psiquiátricos[☆]

Martien J.H. Kas^{a,*}, Vaishnav Krishnan^b, Todd D. Gould^c, David A. Collier^d, Berend Olivier^{a,e,f}, Klaus-Peter Lesch^g, Enrico Domenici^h, Eberhard Fuchsⁱ, Cornelius Gross^j y Eero Castrén^k

^a Department of Neuroscience and Pharmacology, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center Utrecht, Holanda

^b Departments of Psychiatry, Neuroscience and Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, EE.UU

^c Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, EE.UU

^d Social, Genetic and Developmental Psychiatry Research Centre, Institute of Psychiatry, King's College London, Reino Unido

^e Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Department of Psychopharmacology, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, Holanda

^f Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, EE.UU

^g Molecular Psychiatry, Laboratory of Translational Neuroscience, Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University of Würzburg, Würzburg, Alemania

^h Neurosciences Centre of Excellence in Drug Discovery, GlaxoSmithKline R&D, Verona, Italia

ⁱ Clinical Neurobiology Laboratory, German Primate Center, and Department of Neurology, University Medicine, Göttingen, Alemania

^j Mouse Biology Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Monterotondo, Italia

^k Neuroscience Center, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Conducta
Endofenotipo
Interacción de gen y entorno
Envejecimiento
Ratón
Psiquiatría
Diferencias entre sexos
Desarrollo

RESUMEN

Los enfoques actualmente utilizados para analizar la neurobiología molecular de trastornos neuropsiquiátricos complejos, como la esquizofrenia y la depresión mayor, han sido criticados con razón por no aportar un beneficio a los pacientes. La mejora del potencial translacional de nuestros trabajos requerirá el desarrollo y perfeccionamiento de mejores modelos de la enfermedad, que tengan en cuenta una amplia variedad de factores contribuyentes, como la variación genética, las interacciones entre gen y entorno, la determinación del endofenotipo o el fenotipo intermedio, el análisis en distintas especies, las diferencias entre sexos y las etapas del desarrollo. En el transcurso de una reunión específica de expertos del *European College of Neuropsychopharmacology* (ECNP), celebrada en Estambul, abordamos las oportunidades y los fallos existentes en los modelos animales translacionales actuales de los trastornos psiquiátricos y acordamos una serie de guías y recomendaciones clave que pensamos que serán útiles para orientar la ulterior investigación en este campo.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Advances in multidisciplinary and cross-species approaches to examine the neurobiology of psychiatric disorders

ABSTRACT

Current approaches to dissect the molecular neurobiology of complex neuropsychiatric disorders such as schizophrenia and major depression have been rightly criticized for failing to provide benefits to patients. Improving the translational potential of our efforts will require the development and refinement of better disease models that consider a wide variety of contributing factors, such as genetic variation, gene-by-environment interactions, endophenotype or intermediate phenotype assessment, cross species analysis, sex differences, and developmental stages. During a targeted expert meeting of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) in Istanbul, we addressed the opportunities and pitfalls of current translational animal models of psychiatric disorders and agreed on a series of core guidelines and recommendations that we believe will help guiding further research in this area.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Behavior
Endophenotype
Gene by environment
Ageing
Mouse
Psychiatry
Sex differences
Development

[☆] Publicado previamente en: *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21:532-544.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m.j.h.kas@umcutrecht.nl (M.J.H. Kas).

Introducción

Las entidades patológicas que actualmente se clasifican en el ámbito de la «Psiquiatría» se han enfrentado a numerosos obstáculos, tanto en la determinación de su fisiopatología como en el avance de su diagnóstico y tratamiento. Tan solo en las últimas décadas hemos empezado a apreciar realmente el modo en el que estos trastornos son el producto final de alteraciones sutiles del neurodesarrollo y/o de interacciones específicas entre diátesis genéticas y condiciones ambientales adversas. De hecho, su sutileza es lo que distingue a esta clase de enfermedades de otros trastornos clínicos, como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) o la enfermedad cardiovascular. Los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos no presentan alteraciones anatómicas macroscópicas del cerebro en la autopsia, carecen de biomarcadores séricos que les distinguen o de predisposiciones genéticas con una penetración elevada, y pueden presentar síntomas variables a lo largo del tiempo (como ocurre en el caso del trastorno bipolar). Y sin embargo, los pacientes afectados por estos trastornos tienen fenotipos muy evidentes: las deficiencias sociales y de lenguaje de los pacientes autistas, las alucinaciones y delirios de los pacientes con esquizofrenia crónica, las compulsiones debilitantes de los pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo y los episodios prolongados de melancolía y anorexia de los pacientes deprimidos son manifestaciones bien identificadas, tanto por los clínicos como por el público en general. Estos y otros síndromes neuropsiquiátricos causan una discapacidad importante. En un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1998 (Lopez y Murray, 1998) se elaboró una relación de los «10 primeros» trastornos crónicos invalidantes, y 5 de ellos fueron diagnósticos oficiales del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-IV (DSM IV). Este artículo no se centra en un tipo específico de psicopatología, sino que pretende resaltar las tendencias y avances recientes en este campo (que se resumen en el recuadro 1), haciendo especial énfasis en la mejora y la unificación de los esfuerzos que se realizan para trasladar esos avances del laboratorio a la cabecera del paciente.

Factores de riesgo genéticos

Sin duda alguna, los trastornos psiquiátricos tienen un grado elevado de heredabilidad, y varias décadas de estudios de gemelos, de familias y de adopciones han aportado una evidencia sólida al respecto. Dichos estudios ponen de manifiesto una heredabilidad superior al 80% para la esquizofrenia (Cardno y Gottesman, 2000), el autismo (Rosenberg et al., 2009) y el trastorno bipolar (McGuffin et al., 2003), y una heredabilidad más moderada (40-60%) para otros trastornos psiquiátricos como la depresión y la anorexia nerviosa (Bulik et al., 2000). A pesar de esta alta heredabilidad, la identificación de variantes de riesgo genético ha resultado difícil, al igual que lo ha sido para otros trastornos complejos, como la diabetes tipo 2 y la obesidad.

No obstante, las nuevas tecnologías como los microchips para la determinación del genotipo y la hibridación genómica comparativa han logrado identificar los primeros factores de riesgo genómicos y genéticos descubiertos con un examen sistemático en trastornos como la esquizofrenia y el autismo, abriendo con ello nuevos caminos para nuestro conocimiento de la fisiopatología (Rujescu y Collier, 2009). En la esquizofrenia y el trastorno bipolar se han logrado identificar múltiples variantes de riesgo bajo, en genes como los de neurogranina, TCF4, ZNF804A, ANK3 y CACNA1C, así como en el locus MHC; y muchas de ellas muestran una asociación cruzada en distintos trastornos (Williams et al., 2010). Para la altura humana, un estudio de casi 200.000 personas ha identificado al menos 180 loci asociados que explican como mínimo un 10% de las variantes genéticas (Lango et al., 2010). Estos loci corresponden

a vías biológicas relacionadas con el crecimiento óseo, lo cual indica que los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) pueden identificar la fisiopatología subyacente en trastornos complejos.

Además de las variantes frecuentes, se han identificado también otras variantes raras, de riesgo moderado para los trastornos psiquiátricos, entre ellas las variantes de número de copias (CNV) en la esquizofrenia, como las del cromosoma 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3 y neurexina 1 (St Clair, 2009), y variantes raras o infrecuentes de cambios de codificación proteica no sinónima, como las que se dan en SHANK3 (autismo) (Gauthier et al., 2010) y en ABCA13 (esquizofrenia) (Knight et al., 2009). Las CNV asociadas a la enfermedad, así como las variantes de riesgo bajo, tanto raras como infrecuentes, apuntan a una vía de enfermedad que afecta al neurodesarrollo y en especial a la función sináptica.

Además del 3% de heredabilidad de la esquizofrenia que ha podido explicarse hasta ahora por las variantes frecuentes, se cree que las CNV explican hasta un 5% de la heredabilidad, pero la contribución de las mutaciones puntuales raras o de los efectos genéticos no lineales no se conoce todavía. Así pues gran parte de la base genética molecular de la transmisión hereditaria continúa sin estar explicada, y constituye la llamada «materia oscura» (Maher, 2008). Es probable que esto refleje los valores bajos de *odds ratio* (1,25 respecto al genotipo medio) de las variantes de susceptibilidad frecuentes y el nivel de significación elevado que se exige en los estudios de asociación de genoma completo, lo cual lleva a una pérdida de la potencia estadística, y la participación de otros factores genéticos que no puedan ser detectados con facilidad con los métodos actuales. La heredabilidad no explicada está formada probablemente por otras variantes frecuentes que se han detectado ya, por variantes raras en el número de copias (Stefansson et al., 2009) o por mutaciones puntuales raras, como las mutaciones de nucleótido único no sinónimas en exones. Se ha pronosticado que los instrumentos de secuenciación del exoma y del genoma completo conducirán al descubrimiento de otras mutaciones de riesgo alto o moderado (Ng et al., 2009). Además, es preciso considerar los efectos no lineales, como las interacciones entre genes (epistasia) (Moore y Williams, 2009), los factores epigenéticos (Rutten y Mill, 2009) y la interacción entre gen y entorno (van Os et al., 2008).

Las variantes de número de copias (CNV) (Stefansson et al., 2008; Vassos et al., 2010) y las mutaciones de codificación de proteínas no sinónimas son vías prometedoras para el desarrollo de modelos en el ratón a través de la replicación de estas mutaciones de genes humanizados, o mediante la producción con ingeniería genética de delecciones o duplicaciones de locus o en genes específicos. Por ejemplo, las delecciones en el gen de neurexina 1 se asocian al autismo (Kim et al., 2008) y la esquizofrenia (Rujescu et al., 2009) y los ratones con un déficit de este gen muestran un aumento de la conducta de acalado repetitivo, que indica una anomalía de la validez facial para uno de los dominios sintomáticos principales que son relevantes respecto a los trastornos del espectro autista (TEA) (Eherton et al., 2009). De igual modo, la delección del receptor del ácido nicotínico neural $\alpha 7$, CHRNA7, que da origen a fenotipos neuropsiquiátricos, incluido el de la esquizofrenia en el ser humano, produce un déficit cognitivo en los ratones (Dempster et al., 2006). La ventaja de los modelos de estas variantes de riesgo moderado es que su base biológica se conoce, cuando menos en parte, por cuanto sabemos que la hemicigosidad o la sobreexpresión de un gen conducen a cambios correspondientes de la expresión génica, tanto en el ratón como en el hombre. Las mutaciones puntuales que afectan a regiones codificadoras o reguladoras de los genes pueden estudiarse también para determinar los efectos sobre la función proteica o la expresión *in vitro* o en ratones transgénicos humanizados.

Las variantes frecuentes, con una magnitud de efecto baja identificadas en estudios de asociación de genoma completo (GWAS)

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188759>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188759>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)