

Premi per a estudiants de la SCB

Un viatge a la complexitat.

La recerca de les bases genètiques de les psicosis

Marta de Castro-Català. Unitat d'Antropologia, Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

La vulnerabilitat de l'ésser humà davant la malaltia mental recau en la complexitat mateixa de la naturalesa humana, vinculada a la seva arquitectura cerebral; i és fruit d'un procés evolutiu que ha donat lloc a una espècie amb un cervell essencialment preparat per a la relació complexa amb la realitat. En aquest context cal destacar que els trastorns psicòtics, especialment l'esquizofrènia, són trastorns característics que afecten les persones a l'inici de la seva vida adulta. És pràcticament un axioma que l'esquizofrènia és un trastorn heterogeni tant des del punt de vista etiològic —del seu origen— com fisiopatològic —canvis en el funcionament de l'organisme deguts a la malaltia— i clínic; i, probablement, aquesta heterogeneïtat és la responsable de la dificultat de l'estudi del seu origen.

Esquizofrènia és una paraula que estigmatitza els malalts, angoixa els familiars i confon juristes, experts en ciències socials i la nostra societat en general. Es tracta d'una malaltia mental devastadora i molt greu,

.....
 ↓ **Figura 1.** L'arquitectura i funcionalitat finals del cervell humà són definides durant el desenvolupament gràcies a múltiples factors genètics i pot veure's modificada a causa de diversos factors ambientals, com per exemple el maltracte infantil, el consum de cànnabis, entre d'altres. Autor: Anna de Castro.

present a totes les cultures i societats humanes. En la nostra població una de cada cent persones presentarà la malaltia i, cada any, trobarem entre tres i quatre casos nous per cada deu mil habitants. Constitueix un concepte enigmàtic que engloba una de les malalties humanes menys compreses i també més paoroses, ja que produeix un gran patiment personal i nombroses incapacitats, greus i prolongades, en els individus que la pateixen, i arruïna en molts casos la seva vida i la dels familiars i éssers estimats que pateixen al seu costat.

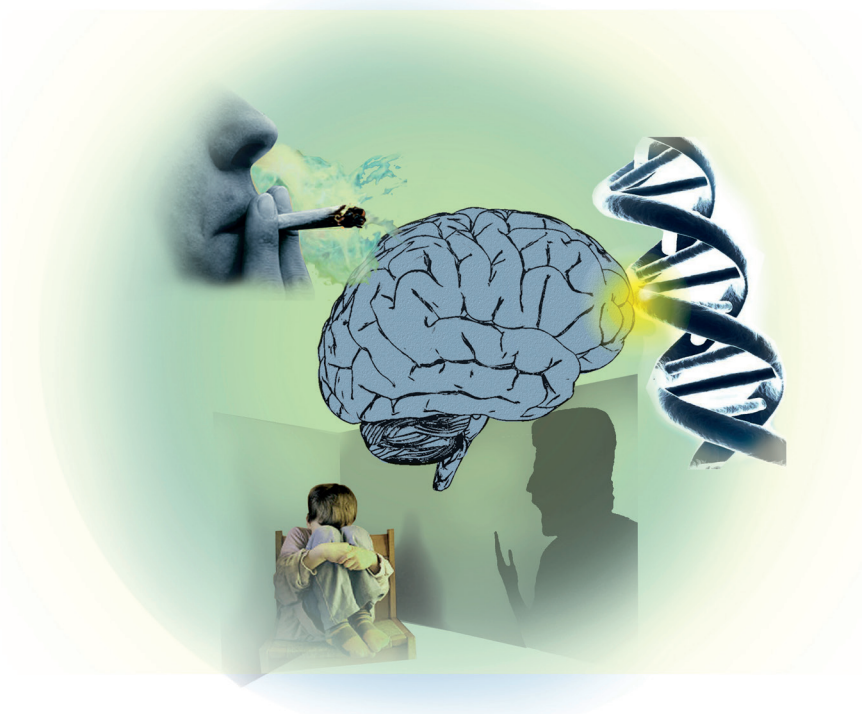
Què és l'esquizofrènia?

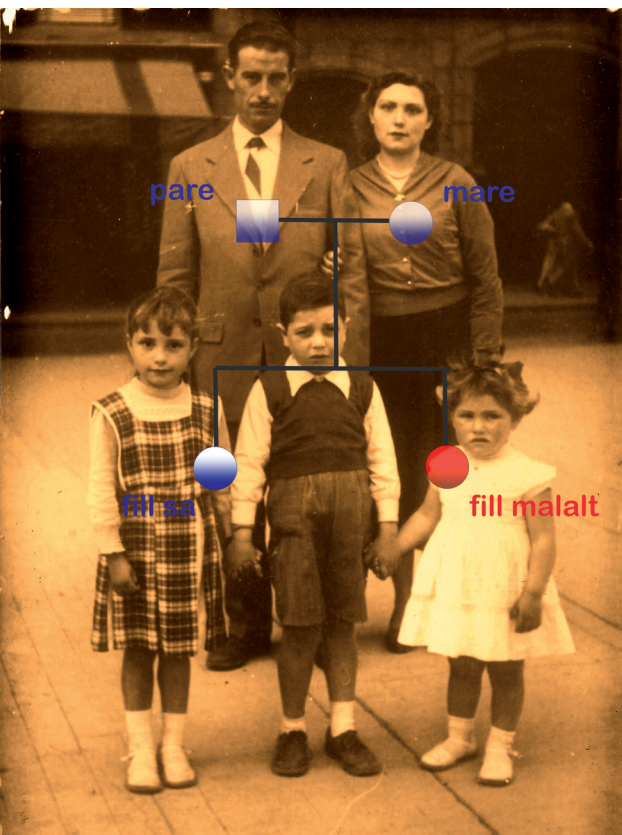
En l'àmbit clínic, l'esquizofrènia pot semblar bastant confusa, ja que afecta funcions cerebrals molt diverses. Els símptomes inclouen trastorns de la percepció (al·lucinacions), alteracions del pensament (deliris), alteracions motores i afectivitat anormal (afebliment afectiu), entre d'altres. En l'àmbit cognitiu la majoria d'aquests pacients presenten alteracions, i les més destacables són els dèficits d'atenció, memòria i funcions executives (planificació i flexibilitat cognitiva). Paradoxalment, no tots els pacients presenten els mateixos símptomes i al llarg de la història vital d'un pacient poden coexistir diversos símptomes.

Pel que fa a la fisiopatologia, molts estudis han recolzat que alteracions en diversos sistemes de senyalització entre neurones (neurotransmissió) serien compatibles amb els símptomes de la malaltia, concretament la neurotransmissió dopaminèrgica (implicada en funcions motores, afectives, de comportament o cognitives), la glutamatèrgica (relacionada amb processos d'aprenentatge i memòria) i la serotoninèrgica (vinculada a funcions emocionals i cognitives). La discussió sobre l'etiologia de la malaltia és tan antiga com la definició mateixa i segueix sent un enigma. Enmig d'importants dificultats, els estudis epidemiològics han aconseguit detectar diversos factors de risc d'origen ambiental (les infeccions víriques pre i perinatals, el consum de cànnabis i l'estrès, entre d'altres), així com l'existència de variants genètiques de risc en gens candidats, és a dir, gens que codifiquen proteïnes que poden estar implicades en la fisiopatologia del trastorn.

El nostre gra de sorra

Les noves tecnologies que permeten determinar el genotip i la se-





↑ **Figura 2.** Les famílies nuclears incloses en aquest estudi estan formades pel pare, la mare, un fill malalt i, en alguns casos, també un fill sa. Gentilesa de la família de la Cruz.

qüència de DNA de manera massiva han modificat el curs de la investigació en esquizofrènia. Diverses regions cromosòmiques han estat estudiades en relació amb la malaltia —i malalties relacionades—, i una de les freqüentment estudiades es troba al cromosoma 1 (1q21-22). Diversos estudis, en mostres independents, han mostrat que aquesta regió genòmica podria contenir algun dels gens que confereix risc per a la malaltia.

L'objectiu del nostre estudi va ser explorar d'una manera exhaustiva la regió 1q21-23, per confirmar el que havia estat publicat prèviament. De manera concreta, vam analitzar vint-i-cinc marcadors genètics en una mostra de cent trenta-quatre famílies nuclears formades per pare, mare, un fill malalt i un fill sa. El que ens proposàvem era veure si algun dels marcadors genètics analitzats s'associava amb la malaltia. L'anàlisi exhaustiva de les dades va posar de manifest que en la regió analitzada hi havia dos punts «calents» situats

en dos gens que s'expressen en diferents zones del nostre cervell. Els resultats del nostre estudi confirmen les dades obtingudes en

treballs previs i posen de manifest l'interès d'aprofundir en l'estudi d'aquesta regió i els gens que conté.

Les dades procedents d'estudis genètics com el nostre o a gran escala, per anàlisi completa del genoma, posen de relleu com, al llarg del nostre genoma, existeixen regions i gens candidats que contenen variants genètiques comunes que confereixen riscos petits per a la malaltia i que, molt probablement, interaccionen entre ells. Aquest és el cas de la implicació de la regió 1q21-23.

L'acumulació de diferents variants de risc fa que hi hagi persones amb més risc a patir la malaltia, atès el seu perfil genètic. En aquest context de vulnerabilitat no hem d'oblidar la importància que té l'ambient (biològic prenatal i postnatal), cultural i psicològic en el desenvolupament de la malaltia. Per aquesta raó la recerca en psicosis i en les malalties complexes en general constitueix un camí difícil i s'ha d'orientar envers l'anàlisi amb més profunditat dels mecanismes genètics implicats, com també la de la interacció entre factors genètics i factors ambientals. •

Bibliografia

- BRZUSTOWICZ, L. [et al.] (2000). «Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-22». *Science*, 288: 678-682.
- Os, J. van [et al.] (2010). «The environment and schizophrenia». *Nature*, 468 (7321): 203-212.

ROSA, A. [et al.] (2002). «1q21-22 Locus is associated with susceptibility to the reality-distortion syndrome of schizophrenia spectrum disorders». *American Journal of Medical Genetics*, 114: 516-518.

WRIGHT, J. (2014). «Genetics: Unravelling complexity». *Nature*, 508 (7494): S6-7.



Marta de Castro-Català (Badalona, 1990) es va graduar el 2012 en biologia per la Universitat de Barcelona (UB) i va cursar el màster en genètica i genòmica de la UB (2013). Des del 2011 col·labora a la Unitat d'Antropologia (Facultat de Biologia, UB) amb Araceli Rosa.

Actualment és estudiant de doctorat del programa de doctorat de biomedicina de la Universitat de Barcelona. El seu camp d'interès és l'estudi de factors genètics i ambientals i la seva interacció en l'etiologia de les psicosis.