



## FACTORES GENÉTICOS RELEVANTES EN LA SALUD MENTAL PERINATAL

E. Vilella

Universitat Rovira y Virgili

Palabras clave: Genética; Salud mental perinatal.

La genética nos puede ayudar en el abordaje de los problemas de salud mental y es de especial interés en el asesoramiento durante el período perinatal. ¿Qué es lo que conocemos de la genética de las enfermedades mentales? Se trata de enfermedades complejas, lo que significa que su aparición depende de un componente genético y ambiental. Aquellas en las que la influencia del componente genético es mayor serían en los trastornos mentales graves (TMG): esquizofrenia, el trastorno bipolar (TBP), la depresión mayor y los trastornos del espectro autista (TEA).

Las enfermedades mentales se caracterizan por: i) ser **poligénicas**, es decir, dependen de la influencia de varios genes; ii) ser **heterogénicas**, es decir, diferentes genes pueden producir el mismo fenotipo; iii) no siguen las leyes de Mendel, iv) tienen una **penetrancia variable**, es decir, ante un componente genético similar, la expresión de la gravedad de la enfermedad va a variar, y v) pueden deberse a la influencia de **fenómenos epigenéticos** o modificaciones que sufre el ADN a partir de la interacción con el ambiente.

**El grado de influencia de la genética** frente al ambiente es variable en función del trastorno; por ejemplo, en el TBP, la esquizofrenia o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad el componente genético explica un 80% del riesgo de padecer estos trastornos, y en el TEA casi el 90%. Sin embargo, en otros trastornos mentales como la anorexia nerviosa, la influencia del ambiente es más importante.

Estos porcentajes de vulnerabilidad hacen referencia a medias de estudios realizados a nivel mundial, pero no a la vulnerabilidad específica de cada individuo.

Cada persona hereda ciertas variantes genéticas que pueden aumentar la vulnerabilidad genética, pero que no son suficientes para que se desarrolle el trastorno; que aparezca o no el trastorno mental va a depender del sumatorio de factores tanto genéticos como ambientales.

Entre los **factores de riesgo ambientales** conocidos están el consumo de tóxico, el entorno estresante, el estilo vincular parental, el maltrato infantil (abuso o negligencia) y la falta de ocupación laboral/académica.

Los tipos de **variaciones genéticas implicadas** en la aparición de los TMG pueden ser los SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) o variación de un nucleótido del ADN, siendo, la mayoría de estos cambios en el ADN, heredados. Otro tipo de variantes son los CNV (Copy Number Variants); en este caso lo que cambia es la cantidad de material genético, por aumento o por defecto, modificaciones que implican entre 1000 y 100.000 nucleótidos, lo que puede significar perder varios genes o que se duplique este material; pueden ser heredadas, pero es muy frecuente que aparezcan de novo, siendo este el caso de la esquizofrenia esporádica.

Los SNP contribuyen muy poco al riesgo, pero son muy frecuentes; en cambio los CNV son poco frecuentes pero la contribución al riesgo es mucho mayor. Si lo aplicáramos al caso de la esquizofrenia, aproximadamente el 70% de los pacientes presentarían una acumulación de muchos SNP's, el 30% de los pacientes se debería a unos pocos genes, un 2% debido a una CNV y un 1% a SNP que se dan con poca frecuencia en la población general.

Para poder calcular de forma aproximada el riesgo genético de los TMG se utilizan los valores basados en los estudios de agregación familiar de la esquizofrenia. Por ejemplo, el tener un hermano con esquizofrenia confiere un riesgo del 8-9% de padecer esquizofrenia; si se tiene un padre afectado, el riesgo asciende al 12-13%; si son ambos padres los afectados, el riesgo será más del 50%; con un gemelo dizigótico afectado, el riesgo es del 12%; si los afectados son un hermano y un padre, el riesgo estimado será del 15-20%, y si el afectado es un pariente de segundo grado, el riesgo será del 2-5%. En los estudios de agregación familiar lo más frecuente es encontrar un aumento de personas afectadas de TMG, pero con diferentes diagnósticos y no todos los familiares que tienen la mutación causante manifiestan la enfermedad. Respecto a la **importancia de la genética en el período perinatal** se pueden distinguir tres períodos diferentes: antes del embarazo (planificación), durante el embarazo o después del embarazo. Es importante evaluar los

antecedentes psiquiátricos personales y familiares en la madre y también el padre para el poder calcular el riesgo aproximado de transmisión a la descendencia.

En el embarazo, se deben examinar los antecedentes personales de depresión ya que constituye el factor de riesgo más importante para la depresión posparto. En la planificación familiar en personas con antecedentes familiares de trastorno mental, sería de interés que el genetista clínico valorase el riesgo aproximado de transmitir la enfermedad al hijo y facilitar la decisión informada respecto al cuidado del mismo. Se trata de una evaluación breve (1-3 horas) cuya información puede ser muy valiosa para la atención a estas familias. De hecho, el asesoramiento genético está ya aceptado en otras disciplinas médicas, como en oncología, porque permite orientar el tratamiento más adecuado.

La ponente nos plantea la siguiente pregunta: ¿Por qué la Salud Pública no contempla el diagnóstico genético de los TMG que afectan aproximadamente a un 4% de la población con un alto coste para la sociedad y en cambio sí que cubre el coste del diagnóstico genético de enfermedades como la dislipemia?