

Los trastornos psiquiátricos comparten muchas variantes genéticas, mientras que los trastornos neurológicos (como el Parkinson o el Alzheimer) parecen diferenciarse más a ese nivel

Autor: The Brainstorm Consortium, Verner Anttila Fuente: Science 22 Jun 2018: Vol. 360, Issue 6395, eaap8757 DOI: 10.1126/science.aap8757
Analysis of shared heritability in common disorders of the brain

Página 1

Resumen

Los trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia y el trastorno bipolar a menudo se producen en familias. En una nueva colaboración internacional, los investigadores exploraron las conexiones genéticas entre estos y otros trastornos del cerebro a una escala que eclipsa lejos el trabajo anterior sobre el tema.

El equipo determinó que los trastornos psiquiátricos comparten muchas variantes genéticas, mientras que los trastornos neurológicos (como el Parkinson o el Alzheimer) parecen más distintos.

Publicado en Science, el estudio sigue la mirada más amplia sobre cómo la variación genética se relaciona con los trastornos cerebrales.

Los resultados indican que los trastornos psiquiátricos probablemente tienen similitudes importantes a nivel molecular, que las categorías diagnósticas actuales no reflejan.

Además, dentro de las medidas cognitivas, los investigadores se sorprendieron al observar que los factores genéticos que predisponen a los individuos a ciertos trastornos psiquiátricos (anorexia, autismo, trastorno bipolar y TOC) se correlacionaron significativamente con factores asociados con medidas cognitivas más altas de la infancia, incluidos más años de educación y el logro de la universidad. Los trastornos neurológicos, sin embargo, particularmente el Alzheimer y el accidente cerebrovascular, se correlacionaron negativamente con esas mismas medidas cognitivas.

"Nos sorprendió que los factores genéticos de algunas enfermedades neurológicas, normalmente asociados con los ancianos, estuvieran negativamente vinculados a factores genéticos que afectan las medidas cognitivas tempranas. También fue sorprendente que los factores genéticos relacionados con muchos trastornos psiquiátricos se correlacionen

positivamente con el logro educativo ", dice Anttila. "Necesitaremos más trabajo e incluso tamaños de muestra más grandes para comprender estas conexiones".

Los investigadores planean examinar rasgos adicionales y variantes genéticas para explorar más estos patrones, con el objetivo de descubrir los mecanismos y vías relevantes que subyacen y potencialmente vinculan estos trastornos.

Tormenta de enfermedades

La clasificación de las enfermedades neuropsiquiátricas es problemática porque puede conducir a un malentendido acerca de la etiología. El Consorcio Brainstorm examinó múltiples estudios de asociación de genoma extraídos de más de 200,000 pacientes para 25 trastornos asociados al cerebro y 17 fenotipos.

En términos generales, parece que los trastornos psiquiátricos y neurológicos comparten relativamente **poco riesgo genético común**. Sin embargo, las vías diferentes e independientes pueden dar como resultado **manifestaciones clínicas similares** (por ejemplo, psicosis, que se produce tanto en la esquizofrenia como en la enfermedad de Alzheimer).

La **esquizofrenia** se correlacionó con muchos trastornos psiquiátricos, mientras que la afección inmunopatológica de la enfermedad de Crohn no lo hizo, y el síndrome de estrés postraumático también fue en gran medida independiente de los rasgos subyacentes. Básicamente, cuanto antes se inicia un trastorno, más heredable parece ser.

Resumen estructurado

INTRODUCCIÓN

Los trastornos cerebrales pueden presentar síntomas compartidos y comorbilidad epidemiológica sustancial, lo que provoca un debate sobre su **superposición etiológica**. Sin embargo, el estudio detallado de **fenotipos** con diferentes edades de inicio, gravedad y presentación plantea un desafío considerable.

Los métodos de heredabilidad recientemente desarrollados nos permiten medir con precisión la correlación del riesgo de la variante común en todo el genoma entre dos fenotipos de grupos de diferentes individuos y evaluar qué tan conectados están, o al menos sus riesgos genéticos, a nivel genómico.

Utilizamos datos de asociación del genoma para 265,218 pacientes y 784,643 participantes control, así como 17 fenotipos de un total de 1,191,588 individuos, para

cuantificar el grado de superposición de los factores de riesgo genéticos de 25 trastornos cerebrales comunes.

RAZÓN FUNDAMENTAL

Durante el siglo pasado, la clasificación de los trastornos cerebrales ha evolucionado para reflejar las evaluaciones de las comunidades médicas y científicas de las presuntas causas fundamentales de los fenómenos clínicos, como el cambio de comportamiento, la pérdida de la función motora o las alteraciones de la conciencia.

Los fenómenos directamente observables (como la presencia de émbolos, ovillos de proteínas o patrones de actividad eléctrica inusuales) generalmente definen y separan los trastornos neurológicos de los trastornos psiquiátricos. Comprender los fundamentos genéticos y las distinciones categóricas para los trastornos cerebrales y fenotipos relacionados puede informar la búsqueda de sus mecanismos biológicos.

RESULTADOS

Los trastornos neurológicos parecen más distintos entre sí y de los trastornos psiquiátricos

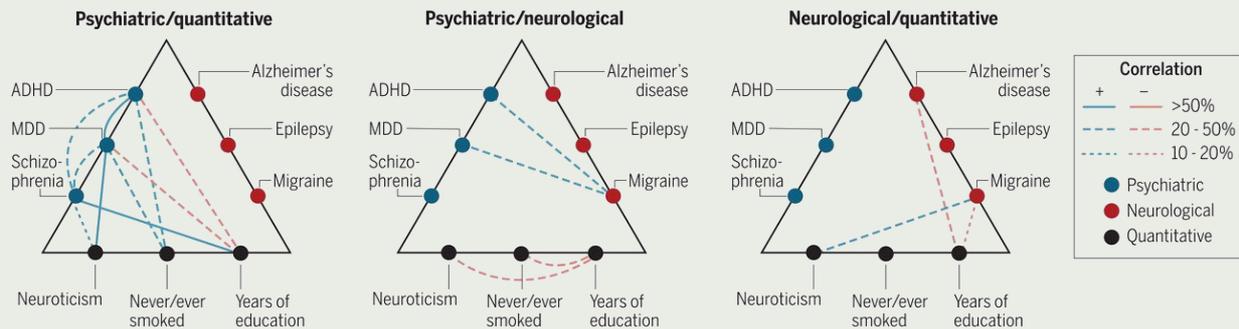
El riesgo variante común para los trastornos psiquiátricos se correlacionó significativamente, especialmente entre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor (TDM) y la esquizofrenia.

Por el contrario, los trastornos neurológicos parecen más distintos entre sí y de los trastornos psiquiátricos, a excepción de la migraña, que se correlacionó significativamente con el TDAH, el TDM y el síndrome de Tourette.

Demostramos que, en la población general, el **neuroticismo** como rasgo de personalidad se correlaciona significativamente con casi todos los trastornos psiquiátricos y migraña.

También identificamos el intercambio genético significativo entre los trastornos y las medidas cognitivas de la vida temprana (por ejemplo, años de educación y logros universitarios) en la población general, demostrando una correlación positiva con varios trastornos psiquiátricos (por ejemplo, anorexia nerviosa y trastorno bipolar) y la correlación negativa con varios fenotipos (p. ej., enfermedad de Alzheimer y accidente cerebrovascular isquémico), aunque estos últimos se consideran resultado de procesos específicos que ocurren más adelante en la vida.

También se realizaron simulaciones extensas para informar cómo el poder estadístico, la clasificación errónea de diagnósticos y la heterogeneidad fenotípica influyen en las correlaciones genéticas.



Subsección de correlaciones de riesgo genético entre trastornos cerebrales y fenotipos cuantitativos. El análisis de heredabilidad de los trastornos cerebrales apunta al intercambio generalizado de riesgo genético entre los trastornos psiquiátricos. Estas correlaciones están en gran parte ausentes entre los trastornos neurológicos, pero están presentes para ambos grupos en relación con los fenotipos cuantitativos neurocognitivos. Solo se muestran correlaciones significativas. El color de línea y la solidez indican la dirección y la magnitud de la correlación, respectivamente.

CONCLUSIÓN

El alto grado de correlación genética entre muchos de los trastornos psiquiátricos agrega evidencia adicional de que sus límites clínicos actuales no reflejan distintos procesos patogénicos subyacentes, al menos en el nivel genético.

Esto sugiere una naturaleza profundamente interconectada para los trastornos psiquiátricos, en contraste con los trastornos neurológicos, y subraya la necesidad de refinar el diagnóstico psiquiátrico.

Los análisis genéticamente informados pueden proporcionar un "andamiaje" importante para respaldar dicha reestructuración de la nosología psiquiátrica, que probablemente requiera la incorporación de muchos niveles de información.

Por el contrario, encontramos pruebas limitadas para compartir el riesgo genético común generalizado entre los trastornos neurológicos o en los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Mostramos que los trastornos psiquiátricos y neurológicos tienen correlaciones robustas con las medidas cognitivas y de personalidad. Se necesitan más estudios para evaluar si las contribuciones genéticas superpuestas a la patología psiquiátrica pueden influir en las elecciones de tratamiento.

En última instancia, tales desarrollos pueden allanar el camino hacia una menor heterogeneidad y un mejor diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

