

# La **variación** de un gen podría estar implicada en la esquizofrenia



Según una investigación preliminar efectuada por psiquiatras de la Clínica y publicada en la revista americana *The Pharmacogenomics Journal*

**CUN** ■ Las variaciones localizadas en un gen parecen estar implicadas en la severidad de los síntomas de la esquizofrenia, así como en la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico. Así se desprende de un trabajo de investigación elaborado en la Clínica Universitaria de Navarra por los psiquiatras Patricio Molero y Felipe Ortuño, y la bióloga Ana Patiño. El estudio ha sido publicado recientemente en la revista científica americana *The Pharmacogenomics Journal*, del grupo Nature (*Pharmacogenomics* J. 2007 Mar 13; [Epub ahead of print]). El trabajo forma parte

de la tesis doctoral de Patricio Molero, dirigida por los doctores Felipe Ortuño y Ana Patiño.

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que puede alterar diversas funciones mentales, tales como la percepción, el pensamiento, la afectividad y la voluntad. Aunque su origen es en gran parte desconocido, “algunos avances de la investigación en las últimas décadas apuntan la importancia de la contribución de factores genéticos, además de alteraciones en la neurotransmisión y en el neurodesarrollo”, describe el doctor Molero.

**HIPÓTESIS GENÉTICA DE LA ESQUIZOFRENIA.** El artículo lleva como título “Implicaciones clínicas y valor pronóstico de cinco polimorfismos del gen de la catecol o-metiltransferasa (COMT) en los trastornos del espectro de la esquizofrenia” (“Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase

**La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que puede alterar diversas funciones mentales**

polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment”). La justificación del estudio se basa en que “el gen COMT aparece ya descrito en trabajos previos como uno de los genes candidatos dentro de la hipótesis genética de la esquizofrenia”, advierte el especialista.

La función de la enzima COMT (producida o codificada por el gen del mismo nombre) es la degradación de la dopamina, un neurotransmisor cerebral que interviene en el proceso cognitivo, en una

región del cerebro denominada corteza prefrontal. En el gen estudiado se observa una variación genética funcional, que afecta a la actividad de la enzima. Una variación (polimorfismo) origina que la enzima adquiera mayor actividad a temperatura fisiológica, explica el doctor Molero. A su vez, la mayor actividad enzimática provocaría una menor función dopaminérgica en el corteza prefrontal, al tiempo que, por un mecanismo enzimático de retroalimentación, se produciría un incremento de función dopaminérgica en regiones subcorticales.

Según este mecanismo, “la disminución de la función dopaminérgica en el corteza prefrontal se podría relacionar con la aparición de unos síntomas característicos de la esquizofrenia, englobados bajo la denominación de síntomas negativos”, apunta el psiquiatra. Entre ellos, figuran la falta de motivación, dificultades para la organización de tareas y para iniciar y persistir en actividades encaminadas a conseguir un fin concreto. El aplanamiento afectivo y las dificultades cognitivas serían otros síntomas negativos.

A su vez, el exceso de función dopaminérgica en otras regiones subcorticales parece que podría contribuir a la aparición de otro tipo de síntomas característicos de la esquizofrenia. Se trata de los llamados síntomas positivos, que corresponden a las alucinaciones y los delirios.

Los objetivos planteados con este trabajo fueron, en primer lugar, la búsqueda en este gen de un conjunto de variaciones que se asociaran con la enfermedad en la muestra estudiada. Un segundo objetivo consistió en investigar si la existencia de un genotipo específico para una variación genética funcional (denominada Val158Met) “ejerce una influencia sobre el pronóstico de la enfermedad, es decir, sobre



Los doctores Felipe Ortuño y Patricio Molero.

la severidad de los síntomas psicóticos y sobre la respuesta al tratamiento neuroléptico”, describe el especialista.

**METODOLOGÍA Y RESULTADOS.** El trabajo consistió en el estudio de 207 pacientes diagnosticados de alguno de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y de 204 personas sanas. El período de observación fue de 6 meses, en los que se administró tratamiento neuroléptico a los pacientes y se determinaron los haplotipos (combinación particular de variaciones genéticas) para 5 polimorfismos del gen COMT en todos los participantes en el estudio.

La severidad de los síntomas se objetivó, antes y después del inicio del tratamiento, mediante una escala que mide la intensidad de los síntomas en la esquizofrenia, denominada PANSS. La respuesta al tratamiento farmacológico se midió mediante la escala denominada GAF, adecuada para medir este parámetro.

Del estudio se obtuvo, como primer resultado, que “el estatus de enfermedad global se asoció de forma significativa

## PROYECTOS FUTUROS

A partir de los resultados obtenidos, el grupo de trabajo del departamento de Psiquiatría de la Clínica Universitaria de Navarra se plantea como proyectos futuros el estudio de un mayor número de genes, así como continuar con la investigación de la influencia del componente genético en las enfermedades mentales, especialmente en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar.

con un conjunto de variaciones genéticas o haplotipo”, señala el doctor Molero. Se observó además una asociación entre la esquizofrenia y un determinado genotipo, el denominado Val/Val para la variación genética llamada Val158Met. Se constató, asimismo, que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia con este genotipo presentaban una mayor severidad de los síntomas psicóticos y una

respuesta al tratamiento farmacológico ligeramente peor.

Por tanto, las conclusiones extraídas de la investigación son dos. Por un lado, se constata que la variabilidad genética del gen COMT “parece estar implicada en la sintomatología psicótica del fenotipo estrecho de la esquizofrenia, más que en los trastornos relacionados con la enfermedad”, argumenta. Además, los resultados, aunque son preliminares, sugieren “una posible influencia del polimorfismo Val158Met del gen COMT en la severidad de los síntomas psicóticos, así como en la respuesta al tratamiento farmacológico”, subraya el facultativo.

Este trabajo ha sido galardonado en el XI Congreso Nacional de Psiquiatría, celebrado recientemente en Santiago de Compostela, con el premio “Amadeo Sánchez Blanqué” sobre Investigación Clínica en Psiquiatría, concedido por la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.



[www.nature.com/tpj/journal/vaop/ncurrent/pdf/6500441a.pdf](http://www.nature.com/tpj/journal/vaop/ncurrent/pdf/6500441a.pdf)