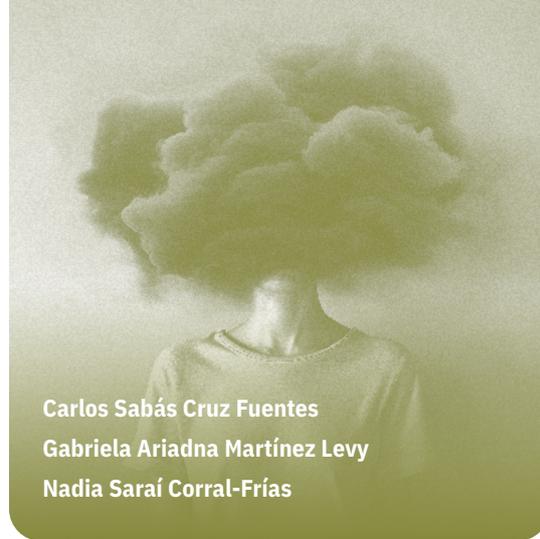


Tormentas mentales: ¿podríamos predecir el clima de nuestra salud mental a partir de nuestros genes?



Carlos Sabás Cruz Fuentes
Gabriela Ariadna Martínez Levy
Nadia Saráí Corral-Frías

JUL-25
27

SALUD AL DÍA

Imagina despertarte una mañana cualquiera, corres la cortina y al asomarte por la ventana ves que el cielo está muy nublado. “Qué mal, –piensas–, precisamente hoy que quedé de ir al concierto al aire libre con mis amigos”.

Te enfrentas a las típicas preguntas: ¿lloverá? y en todo caso, ¿qué tan fuerte? ¿Me arriesgo o cargo con el paraguas?

Ante la duda, mejor abres en tu cel la app del pronóstico del clima. Para tu mala fortuna, esta indica que habrá una gran probabilidad de que a la hora del evento caiga una tormenta. “Ok, ni dudarle, si no me quiero enfermar será mejor llevarlo, más vale prevenir que...”

Ahora, imagina que pudiéramos hacer predicciones similares sobre la probabilidad de tener en lo futuro, algún grave problema de salud.

En el caso del clima, los expertos han documentado a lo largo de muchísimos años, millones de datos sobre la presión atmosférica, temperatura, vientos, humedad o nivel de las precipitaciones y con esta información han desarrollado complejos modelos matemáticos, que si bien no son 100% exactos, sí poseen una buena capacidad predictiva. Ello nos ayuda a tomar decisiones informadas; en nuestro caso si vale la pena o no cargar con el estorboso, pero útil paraguas.

De igual manera, investigadores en todo el mundo están recolectando una enorme cantidad de datos obtenidos del análisis de la información genética incluida en nuestro ADN, con el propósito de que esto ayude a pronosticar qué probabilidad tendríamos de manifestar una enfermedad o trastorno.

Cabe recordar que si bien todos tenemos un mismo genoma humano, este no es estrictamente idéntico de un individuo a otro, ya que cada uno hemos heredado un conjunto de variantes comunes (y algunas raras) que nos son características. Esta variabilidad genómica nos hace seres individuales, irrepetibles y explica en buena medida las grandes o sutiles

diferencias que hay entre nosotros respecto a rasgos físicos como la estatura, color de ojos, tono de piel o tipo de cabello. Curiosamente, esta misma diversidad de información también parece influir en nuestra salud física y mental.

Si esto es cierto, entonces, ¿por qué no pensar en emplear esta cualidad biológica para intentar predecir con cierto nivel de precisión, no solo cuál sería la estatura máxima que pudiésemos alcanzar, sino también que ello pudiera ayudar a determinar el riesgo genético que tenemos de desarrollar alguna enfermedad o trastorno?

Es con este propósito que los científicos han desarrollado una especie de “calculadora genómica”, a la que se le ha denominado *puntuación poligénica* (PGS por sus siglas en inglés; *polygenic score*), siendo la psiquiatría una de las áreas médicas en donde más intensamente se está explorando su posible utilidad [1].

Para ilustrar el tema, pongamos como ejemplo el caso de la esquizofrenia, un trastorno mental severo y crónico, altamente prevalente en todo el mundo y que suele aparecer en la adolescencia tardía o en la adultez temprana. Esta condición psiquiátrica se manifiesta por una serie de síntomas, como ideas alejadas de la realidad (delirios), alucinaciones, desorganización del pensamiento y del comportamiento, y síntomas negativos como falta de motivación y retraimiento social; afectando gravemente la capacidad del sujeto afectado para llevar una vida digna. Sin embargo, si se le detecta y trata de manera oportuna y adecuada, se puede mejorar de manera significativa su calidad de vida.

La evidencia científica actual sustenta la existencia de una muy importante influencia genética para la esquizofrenia la cual parece actuar mediante el efecto conjunto de múltiples genes (lo que se conoce como *componente poligénico*).

Los investigadores biomédicos interesados en el tema han empleado “microchips genómicos” diseñados para caracterizar cientos de miles y aún millones de las variantes que son comunes en nuestro genoma. Bajo el marco de una estrategia experimental conocida como estudios de asociación del genoma amplio o GWAS por sus siglas en inglés (Genome-Wide Association Studies) [2], se han podido identificar diversas de las variantes que conforman el componente poligénico de la esquizofrenia. Cabe resaltar que para ello ha sido necesario analizar el ADN de cientos de miles de personas con o sin el diagnóstico, lo que ha requerido el trabajo conjunto y coordinado de múltiples grupos de investigación en todo el mundo, incluidos algunos de nuestro país. Es así que la cantidad de datos genómicos generados de estos esfuerzos científicos es inmensa.

Hace no mucho tiempo un grupo de investigadores razonó que se podían aprovechar estos mismos datos para generar la “calculadora genómica”, que indicara el nivel de riesgo genético que tenemos de manifestar esta “tormenta psicótica”.

¿Cómo se realiza este cálculo?

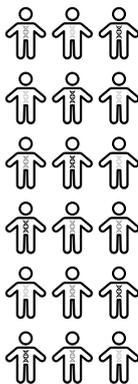
En una primera etapa, de todas las variantes genéticas analizadas en el GWAS, se seleccionan

aquellas que aportan la mayor riqueza de información. Luego se determina el grado o fuerza de asociación estadística que cada una de estas tuvieron con el diagnóstico de esquizofrenia. Este dato, junto con qué tan frecuentes (o no) están representadas en los genomas de una población dada, determinan su valor numérico de riesgo ponderado. De esta manera, algunas variantes tendrán un valor numérico de riesgo mínimo, ciertas un valor de riesgo medio y otras un valor alto o muy alto.

Como se ilustra en la figura 1, imaginemos que de un grupo de adolescentes sanos obtuviésemos de cada uno su material genético (ácido desoxirribonucléico o ADN), permitiéndonos tipificar con ello las variantes presentes en su genoma. Acto seguido y utilizando los valores determinados en la etapa anterior, se procedería a realizar el cálculo de la suma del efecto individual de las mismas, es decir, su puntuación poligénica individual [3]. La PGS obtenida para cada muestra determinaría el nivel de riesgo genético futuro de cada individuo respecto al de la población a la que pertenecen. Si organizáramos todas las puntuaciones en forma de un gráfico de distribución, este se vería como la curva normalizada y en donde las dos figuras resaltadas en rojo intenso corresponderían a aquellos adolescentes con mayor probabilidad genética a manifestar esquizofrenia a lo largo de su vida respecto a sus otros compañeros.

En la actualidad se están generando “calculadoras genómicas” no solo para la esquizofrenia [4], sino también para muchos de los trastornos psiquiátricos más prevalentes, como la depresión mayor, el trastorno bipolar, el déficit de atención e hiperactividad, el trastorno por estrés postraumático y aun para condiciones asociadas como las conductas suicidas [5]. Si bien su nivel de precisión es aún limitado, se espera que

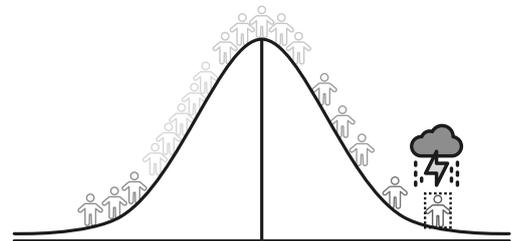
Diversidad genómica



Cálculo del puntaje poligénico para cada individuo



Atribución de riesgo genético



Estratificación del nivel de riesgo según su puntaje poligénico



¿A quién o a quiénes se le recomendaría usarlo?

Figura 1

esta aumente a medida que se vayan incorporando al modelo matemático cada vez más y más datos.

Ahora bien, es muy importante resaltar que los genes no son destino, ya que en la manifestación de los trastornos mentales intervienen múltiples factores externos, tales como experimentar eventos traumáticos, vivir en medio de adversidad psicosocial o sufrir estrés. Esto es, son el producto de la interacción entre lo genético y lo ambiental. Por lo tanto, un mismo valor de PGS entre dos individuos no generaría el mismo riesgo absoluto para una misma condición psiquiátrica, si las condiciones de vida entre estos fuesen muy diferentes. Por ello se anticipa que las puntuaciones poligénicas no podrían predecir por sí solas y sin margen de error si vamos a manifestar un trastorno mental, pero sí en servir como una herramienta biológica de apoyo clínico.

¿Y entonces cómo servirían a la medicina psiquiátrica?

Al igual que sabemos que a lo largo del año se conjuntan condiciones atmosféricas que se reflejan en meses de mucha lluvia o calor, lo que nos obligan a tomar las debidas precauciones; se plantea que los PGS podrían servir a los programas de salud pública como un dato biológico de referencia para facilitar la identificación de las personas con riesgo genético elevado, permitiendo así aplicar intervenciones preventivas más tempranas o hechas a la medida. Así, por ejemplo, en el caso de aquellos que hayan sido identificados en el nivel genético más alto de amenaza para esquizofrenia, se propone que estos deberían ser alertados para que eviten el consumo de *cannabis*, ya que se ha visto que esta práctica puede favorecer la expresión de una “tormenta mental” o episodio psicótico en personas vulnerables; o bien, en aquellos que posean una puntuación poligénica muy elevada para manifestar depresión clínica, se podría estimular la adopción de estilos de vida activos desde edades tempranas, ya que se ha mostrado que la actividad física es un factor protector.

Conclusiones

De la misma manera en que confiamos en el pronóstico del clima para decidir llevar un paraguas y evitar una sorpresa climática desagradable, el conocimiento de nuestras puntuaciones poligénicas, mediante una prueba genética de saliva, podría convertirse en una herramienta accesible y barata para tomar decisiones preventivas en salud mental u otro tipo de condiciones de salud. Sin embargo, al igual que estamos experimentando las consecuencias de no haber cuidado el medio ambiente,

lo cual ha influido en el cambio climático global, es que como sociedad deberíamos empezar a considerar, analizar y discutir aspectos éticos inherentes al uso del conocimiento de nuestro genoma, antes de que puedan ser aplicadas en los escenarios clínicos reales.

Referencias

1. Murray GK, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Wray NR. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry? *JAMA Psychiatry*. 2020 Oct 14;78(2).
2. Mallard TT, Grotzinger AD, Smoller JW. Examining the shared etiology of psychopathology with genome-wide association studies. *Physiological Reviews*. 2023 Jan 12;103(2).
3. Wray NR, Lin T, Austin J, McGrath JJ, Hickie IB, Murray GK, et al. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores. *JAMA Psychiatry*. 2021 Jan 1;78(1):101.
4. Nenadić I, Meller T, Schmitt S, Stein F, Brosch K, Mosebach J, et al. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects. *Psychological Medicine*. 2020 Aug 6;1-11.
5. Martínez-Levy GA, Campos AI, Rabinowitz JA, García-Marín LM, Benjet C, Méndez E, Rentería ME, Cruz-Fuentes CS. Suicidal ideation and planning among Mexican adolescents are associated with depression polygenic risk scores. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2021 Dec;186(8):476-484.

Carlos Sabás Cruz Fuentes Departamento de Genética, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Ciudad de México

Gabriela Ariadna Martínez Levy Departamento de Genética, Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”, Ciudad de México

Nadia Sarai Corral-Frías Departamento de Psicología y Ciencias de la Comunicación, Universidad de Sonora
Contacto: cruz@inprf.gob.mx