

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## ¿Hacia dónde va la investigación en psiquiatría?\*

Juan Ramón de la Fuente\*\*

### Summary

Current trends in psychiatric research largely based on molecular biology and basic neuroscience are aimed at identifying the precise molecular substrates through which diverse types of genetic and environmental factors combine to produce specific disease states.

Both genetic and environmental factors play important roles in the normal psychological development and in the pathogenesis of major psychiatric disorders, however, neither result simply from the deterministic unfolding of genetic information. On the other hand, unilateral psychological views are unlikely to prove correct.

Research needs to focus on the possible mechanisms, at a molecular level, by which genetic and environmental factors combine to produce a mental disorder or to determine some personality traits, and to construct strategies from which these specific mechanisms can be studied. The complexity of the brain and of the human psychology makes this a staggeringly difficult task, however, it should not distract us from the importance and validity of this goal.

### RESUMEN

Las tendencias actuales de la investigación en psiquiatría están en buena medida sustentadas en las técnicas de biología molecular y en las neurociencias básicas, y tienen como objetivo el tratar de identificar los sustratos moleculares a través de los cuales se combinan diversos tipos de factores genéticos y ambientales para producir enfermedades psiquiátricas.

Tanto los factores genéticos como los ambientales son importantes para el desarrollo psicológico normal y en la patogénesis de los principales trastornos psiquiátricos. Sin embargo, ni lo uno ni los otros son resultado de un determinismo genético y tampoco podrían explicarse desde una perspectiva exclusivamente psicológica.

En este contexto, la investigación psiquiátrica, se enfoca al estudio de los posibles mecanismos moleculares por medio de los cuales tanto los factores genéticos como los ambientales se combinan e inciden en la estructura de la personalidad o en la génesis de algunos trastornos psiquiátricos severos, por lo que es necesario construir estrategias que permitan el estudio y la identificación de dichos mecanismos. La complejidad de nuestro cerebro y de nuestra psicología hacen que estemos ante un problema sumamente complejo que no se podrá solucionar fácilmente en corto plazo.

¿Hacia dónde va la investigación en psiquiatría?  
¿Hay algún punto de convergencia en las principales tendencias de la investigación en nuestro campo?  
¿Apuntan éstas en la dirección correcta?

No es fácil contestar estas preguntas, sin embargo, si se analiza con cuidado por dónde se van perfilando los grandes esfuerzos de los principales centros de investigación psiquiátrica del mundo; a qué se están destinando los mayores recursos económicos, y cuáles son las grandes tendencias de la investigación médica que nos trascienden como psiquiatras, se pueden construir algunos escenarios de convergencia.

Me referiré a uno de ellos, no sin antes señalar explícitamente que no es el único, pero es el que de alguna manera aglutina buena parte de esos esfuerzos y tiene, a mi juicio, un futuro promisorio aunque extremadamente complejo: se trata del enfoque que pretende conocer e integrar las relaciones entre nuestros genes y nuestro ambiente.

De entrada, el planteamiento es radicalmente opuesto al mundo dicotomizado en el que nos seguimos moviendo los psiquiatras pues, en la práctica, a pesar de que intelectualmente muchos de nosotros sostenemos que los postulados cartesianos están rebasados, seguimos perpetuándolos.

En el ejercicio cotidiano, la dicotomía entre lo biológico y lo psicológico sigue estando presente; de igual manera que la dicotomía entre naturaleza *versus* crianza sigue estando presente en muchas de las hipótesis de los investigadores.

Este dualismo sigue dominando nuestra práctica. Lo ilustro: lo que llamamos trastornos de la personalidad, lo hemos construido conceptualmente en un marco de referencia ambientalista en el sentido más amplio, y trazamos su origen en diversas fases del desarrollo, en experiencias anteriores o en interacciones traumáticas; pero como resultado de ello —y aquí continúa la inferencia cartesiana— les aplicamos tratamientos estrictamente psicológicos. En cambio, otros trastornos, como el trastorno maniaco-depresivo, están conceptualmente contruidos, y hasta cierto grado validados, sobre bases biológicas y, en consecuencia, les aplicamos tratamientos farmacológicos. Todavía más, en nuestra nosología moderna, hemos reforzado la

\* Conferencia de Clausura del XVIII Congreso de la Asociación Psiquiátrica de América Latina. México, D.F., octubre 31, 1994.

\*\* Investigador Nacional, Director de la Facultad de Medicina, UNAM (A partir del 1º de diciembre de 1994, Secretario de Salud).

dicotomía al mandar los trastornos de la personalidad a un eje diagnóstico diferente.

El dualismo está tan arraigado en nuestra forma de ejercer la psiquiatría que, con frecuencia, asumimos de manera casi automática que si un síntoma puede ser tratado con un fármaco debe tener un origen biológico y no psicológico. Esto, analizado con cuidado, es una clara expresión de la dicotomía que, por otro lado, nos empeñamos en negar.

No se trata de hacer simplemente una crítica que pretenda devaluar alguno de los dos polos del problema, sino de construir puentes entre los niveles moleculares, neuronales, psicológicos y ambientales para poder entender realmente cómo se integran y se eslabonan estos fenómenos. A pesar de su complejidad, creo que es válido plantearlo como el gran escenario de convergencia de la investigación, aun cuando aceptamos que ésta tiene que irse desarrollando sobre la base de preguntas reduccionistas muy específicas, y de refutaciones en el mejor sentido popperiano. Tales preguntas representan fragmentos del universo y, conforme se vayan resolviendo, se podrá ir construyendo, o reconstruyendo sobre bases experimentales, ese complejo escenario para el cual, por ahora, ni siquiera tenemos un modelo teórico plenamente satisfactorio.

## II

En los dos grandes componentes del fenómeno que queremos integrar, o por lo menos eslabonar, los avances más significativos, la gran revolución, de los últimos diez años, se ha dado en los aspectos genéticos, en buena medida gracias al desarrollo de la biología molecular.

La biología molecular en medicina constituye, sin duda, la gran revolución de este siglo. Su valor paradigmático, en el más puro estilo de Thomas Kuhn, es incuestionable porque lo que nos ha permitido es entender muchas enfermedades de una manera diferente.

Este nuevo paradigma de la ciencia médica de fin del milenio es, a mi juicio, equivalente a la que hubo hace cerca de cien años con el desarrollo de la teoría bacteriana y las contribuciones de Koch, Pasteur y Lister, por mencionar algunos, que nos permitió entrar al siglo XX con los conocimientos necesarios no solamente para curar, sino para prevenir buena parte de las enfermedades infecto-contagiosas, con la obvia salvedad de los fenómenos de más reciente aparición, como el SIDA. No hay duda de que la biología molecular nos permitirá tener las herramientas necesarias para la prevención oportuna y el tratamiento efectivo de muchos de los trastornos crónico-degenerativos que hoy nos agobian.

Pero con la evidencia que tenemos hasta ahora en nuestro campo de la psiquiatría, podemos anticipar que la genética molecular no nos va a dar las respuestas definitivas, por la sencilla razón de que los trastornos psiquiátricos más importantes no son puramente genéticos. Una cosa es la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Tay Sachs o la fibrosis quí-

tica, y otra, mucho más compleja, la esquizofrenia, y la enfermedad maniaco-depresiva, ya no digamos los trastornos de la personalidad o de la ansiedad con sus múltiples manifestaciones clínicas.

El caso de la esquizofrenia ilustra claramente este grado de complejidad. En los gemelos monocigotos, que tienen un genoma idéntico, la concordancia diagnóstica puede llegar, hasta un 60 %, en tanto que en los gemelos dicigotos, que comparten el 50 % de su genoma, la concordancia en el diagnóstico es apenas del 15 %.

De cualquier forma, es claro que el riesgo de los hermanos o de los hijos esquizofrénicos de desarrollar esquizofrenia es, por lo menos, 10 veces mayor que el de la población general. Mediante estudios de asociación, la biología molecular nos ha permitido buscar un genotipo específico para la esquizofrenia a través de los polimorfismos de fragmentos de longitud, de la selección de genes candidatos y de sus técnicas espectaculares, como la de la reacción en cadena de la polimerasa. Sin embargo, hasta ahora todos los resultados han sido negativos.

## III

Si aceptamos que el gran marco para la investigación psiquiátrica debe darlo el estudio de las interacciones entre nuestros genes y el ambiente, debemos asumir que ambos juegan un papel fundamental tanto en el desarrollo psicológico normal como en la patogénesis de los principales trastornos psiquiátricos. Pero ni lo uno ni los otros parecen ser, simplemente, resultado de un despliegue determinista de información genética.

Si no estamos ante trastornos puramente genéticos, lo que se requiere entonces es desarrollar estrategias que nos permitan estudiar, a nivel molecular, cuáles son los factores genéticos y ambientales que al combinarse producen un trastorno específico.

Cada uno de nosotros tiene un genotipo único, y buena parte de la gran diversidad que hay entre los individuos se debe a sus distintos genotipos. Esta diversidad refleja el gran número de alelos diferentes que se encuentran en distintas posiciones, o *loci*, en los cromosomas de la población. Esos alelos pueden recombinarse en cada meiosis, en formas novedosas y su resultado va a ser una combinación muy particular de genes y, en consecuencia, un genotipo único.

Ahora bien, cada célula de nuestro cuerpo contiene exactamente el mismo genoma con las mismas secuencias primarias de DNA. Sin embargo, solamente se expresa una fracción de todos nuestros genes en cada una de nuestras células, y es esta expresión selectiva de los genes y de las proteínas que codifican, lo que determina, virtualmente, todos los aspectos funcionales de esa célula.

Los diferentes órganos y los diferentes tipos celulares dentro de cada órgano, se originan durante el desarrollo, debido precisamente, a la expresión diferencial de ese genoma común. Por ejemplo, una neurona y una célula de la piel de un mismo individuo contienen el mismo complemento de DNA genómico, pero

muchos de los genes que se expresan en la neurona no se expresan en la célula de la piel, y viceversa.

Cada genotipo individual interactúa con el medio ambiente durante toda la vida para producir el fenotipo único de ese individuo; y es precisamente la influencia del ambiente en la expresión génica, lo que explica por qué los individuos con genotipos idénticos –los gemelos monocigotos– tienen diferencias fenotípicas.

#### IV

Durante el desarrollo, muchas sustancias endógenas ejercen una influencia importante en la expresión génica de múltiples órganos. Como ejemplo baste señalar a las hormonas esteroides y tiroideas, la hormona del crecimiento y algunos factores tróficos. Cualquier factor externo que altere a estos reguladores endógenos puede alterar potencialmente el desarrollo del organismo. Las drogas teratogénicas, los virus o aun las deficiencias nutricionales, son buenos ejemplos de la manera como los factores ambientales exógenos pueden alterar los patrones normales de expresión génica, y causar efectos importantes en el fenotipo del individuo.

Pero los cambios en la estructura y en la función celular, inducidos por factores ambientales, no ocurren solamente durante las fases del desarrollo. Continúan ocurriendo regularmente a lo largo de la vida. Estos procesos son los que permiten que un organismo adulto se adapte a un ambiente cambiante. Tales adaptaciones se han reconocido desde hace tiempo en diversos tejidos y, de hecho, se ha mostrado cuáles son los mecanismos moleculares más frecuentemente alterados, en especial la fosforilación de proteínas.

Por otro lado, algunos factores ambientales pueden producir cambios relativamente aislados en la expresión de los genes particulares; por ejemplo, la ingestión de alcohol aumenta la expresión de ciertas enzimas metabólicas en las células hepáticas. En otros casos hay efectos más complejos que ocurren sobre la estructura celular y que dependen de los cambios en la expresión de un número relativamente grande de genes. Tal es el caso de aquellos que ocurren durante la hipertrofia de las células del músculo esquelético o del músculo cardíaco con el ejercicio sostenido. Más aún, los estímulos ambientales pueden disparar la división celular y, de hecho, modificar el número total de células. Esto ocurre con la exposición a un antígeno que puede inducir una expansión clonal de los linfocitos que lo reconocen.

Ha sido muy complicado identificar los cambios de tipo adaptativo a mediano y largo plazo en el sistema nervioso de los mamíferos adultos. Las neuronas tienen cambios adaptativos diferentes pero también están sujetas a influencias importantes de diversos factores ambientales.

La información sensorial aferente, las drogas psicotrópicas, las experiencias psicológicamente significativas, como pueden ser las intervenciones psicoterapéuticas u otras, deben producir efectos a largo plazo en el cerebro. Los mecanismos por medio de los

cuales las drogas psicotrópicas ejercen su influencia sobre las funciones cerebrales, se conocen cada vez con más precisión. Puede inferirse que algunos de los efectos a largo plazo de otros estímulos ambientales, aun los más abstractos como pudiera ser la palabra, deben tener un mecanismo de mediación interno; es decir, deben ser capaces de activar ciertos circuitos neuronales específicos, así como a las neuronas que los componen. Los eventos sinápticos, a su vez, influyen sobre los segundos mensajeros intracelulares y sobre los diversos caminos de fosforilación de proteínas, los factores de transcripción, los elementos regulatorios del DNA y, finalmente, sobre la activación o represión de algunos genes específicos. La suma de todos esos efectos dentro de una red neural compleja, podría ser capaz de producir cambios a largo plazo en el funcionamiento global del cerebro y en el comportamiento de un individuo.

Ahora bien, todos nosotros diferimos notablemente en la forma en la que respondemos a los factores ambientales específicos. Los individuos muestran una gran diferencia en las respuestas inmunes a varios antígenos. Estas diferencias residen tanto en el genotipo –por ejemplo, las diferencias en nuestro sistema HLA– como en los antecedentes de exposiciones anteriores. De igual manera, respondemos en forma diferente a la nueva información, a los acontecimientos estresantes, a los medicamentos psicotrópicos, a las intervenciones psicoterapéuticas, etc. Tales diferencias son, en esencia, resultados de lo mismo: de nuestros genes y de nuestras experiencias anteriores.

#### V

¿Cómo pueden modificar los factores ambientales a la expresión génica en el cerebro? Para tratar de aproximar algunas respuestas a esta pregunta me limitaré a un esquema sencillo pero ilustrativo.

Se ha sugerido que diversos tipos de factores ambientales pueden ser una suerte de disparadores externos de algunos trastornos mentales severos, sobre todo de la esquizofrenia, en individuos genéticamente vulnerables. Los factores invocados han sido los virus, las toxinas y otras formas de daño físico o al sistema nervioso *in utero* o durante el parto. No hay evidencias para establecer en forma clara un factor etiológico en la esquizofrenia o en cualquier otro trastorno psiquiátrico severo, pero sí se puede concebir que algunos de esos factores pudieran interactuar con genes específicos y producir la enfermedad.

Hay muchos tipos de virus que infectan a las neuronas, conocidos como virus neurotrópicos. Algunos de ellos son el virus de Epstein-Barr, el virus del herpes simple y los diversos virus de la inmunodeficiencia humana. La composición genética de un individuo influye profundamente en la capacidad de un virus para infectar una célula blanco, así como en la forma en la que se altera la función celular como resultado de la infección. En el caso de un trastorno mental; su desarrollo dependería de la exposición al virus, la vulnerabilidad genética a la infección y los efectos del virus genéticamente determinados en la función de las

neuronas infectadas. La infección viral podría modificar la respuesta de la neurona a diversos estímulos sinápticos, hasta el grado de llevarla, incluso, a su propia muerte.

Las toxinas podrían actuar de manera similar. Se ha identificado un número cada vez mayor de sustancias tóxicas capaces de alterar la función de algunas poblaciones neuronales específicas del cerebro, o de plano matarlas. El caso más conocido es el de algunos metales pesados y el de ciertas drogas, como la Metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), capaces de destruir las neuronas dopaminérgicas nigroestriales y producir parkinsonismo. La capacidad de las toxinas ambientales para contribuir al desarrollo de un trastorno psiquiátrico, depende de la exposición a la toxina, de la vulnerabilidad genéticamente determinada de las neuronas a esa toxina y de la muerte subsecuente de las neuronas, o de su respuesta adaptativa. Ya se ha mostrado en algunos modelos animales que las lesiones en el tracto nigroestriatal pueden afectar al gene que codifica para el receptor D2 de dopamina, y que éste, en consecuencia, puede mantenerse permanentemente activado como respuesta a la lesión.

Hay dos aspectos adicionales que deben tomarse en consideración para poder desarrollar lo que sería un modelo heurístico de la manera como estos factores ambientales contribuyen al desarrollo de los trastornos mentales por medio de sus interacciones con el genoma. En primer lugar, sólo me he referido a ejemplos de factores ambientales específicos que pueden contribuir al desarrollo de una enfermedad; en realidad es más probable que sean muchos los factores que en forma combinada, e interactuando con múltiples posiciones génicas, condicionen la expresión de una enfermedad en particular. Y en segundo lugar, es importante señalar la posibilidad de que una lesión cerebral de este tipo, en las etapas tempranas de la vida, pueda expresarse como una enfermedad muchos años después de que el sistema nervioso haya madurado.

Son varios los autores que se adhieren a este último modelo. El retraso entre la lesión inicial y la expresión clínica puede explicarse por el hecho de que algunas neuronas adquieren verdadera importancia funcional en etapas tardías del desarrollo, de manera que su alteración temprana no produce ningún síntoma. La adolescencia, por ejemplo, es un período muy activo del desarrollo cerebral, en parte por el incremento de los esteroides sexuales que producen marcados efectos en la conducta por medio de la expresión de múltiples genes neurales. El fenómeno es particularmente interesante debido a que en esta época aparecen por primera vez las manifestaciones iniciales de muchos trastornos psiquiátricos. De ahí que se piense que una lesión perinatal en el cerebro, o una infección, pudieran destruir selectivamente ciertas neuronas de la corteza prefrontal, lo cual pudiera, a su vez, condicionar un funcionamiento cortical anormal, como ocurre frecuentemente en la esquizofrenia.

Cuando se piensa acerca de la etiología de la esquizofrenia, es particularmente atractivo un escenario de esta naturaleza, que incluya una participación crítica del ambiente.

Finalmente, conviene señalar algo relativo a lo que denominamos la experiencia psicológica, y a su significado en el contexto planteado.

Desde la época de Freud se ha asumido que las experiencias psicológicas influyen no solamente en el desarrollo de la personalidad, sino también en la aparición de por lo menos algunos trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida. En términos generales este punto de vista sigue siendo aceptado y cuesta trabajo imaginarse que no tenga por lo menos algo de cierto. Sin embargo, ha sido extremadamente difícil demostrar que algún patrón particular de experiencia o de trauma psicológico pueda conducir específicamente a un trastorno psiquiátrico.

Es poco probable que pueda acreditarse científicamente una perspectiva estrictamente ambientalista, psicosocial y unilateral. Aunque algunos teóricos de la psicodinamia reconocen que se puede nacer con un cierto temperamento, este concepto se deja a un lado en el desarrollo del carácter o de algún trastorno mental y, en cambio, en la patogénesis de los trastornos psiquiátricos no son pocos los colegas que le siguen dando un peso excesivo a ciertas experiencias psicológicas en una etapa determinada del desarrollo. En otras palabras, sigue siendo frecuente en la práctica clínica de la psiquiatría, que se den explicaciones causales de síntomas psiquiátricos sobre la base de las experiencias anteriores del paciente. Cuando estas hipótesis se ponen a prueba, resulta prácticamente imposible demostrarlas. Un ejemplo que las pone en un grave predicamento es el hecho de que los gemelos monocigotos, criados en ambientes totalmente diferentes, comparten muchas similitudes en sus rasgos de personalidad.

Así como los modelos genéticos deterministas tienen poca capacidad para explicar cabalmente estos fenómenos, los modelos psicológico-ambientalistas adolecen del mismo problema.

No obstante, la pregunta ¿naturaleza o crianza? puede ser válida, y aun importante, si se usa como un mecanismo para tratar de entender por medio de qué tipo de interacciones entre los genes y el ambiente se desarrollan ciertos rasgos del carácter o ciertas enfermedades. En ambos casos, las contribuciones de los factores genéticos y ambientales variarían considerablemente en cada rasgo y en cada enfermedad.

En principio debe ser posible identificar algunos genes individuales que afecten o determinen la aparición de ciertos rasgos del carácter o que confieran una verdadera vulnerabilidad para alguna enfermedad mental; y también identificar por lo menos algunos factores ambientales específicos que puedan influir en su expresión. En el fondo, el análisis de los factores ambientales puede ser similar al análisis de los genes, y que sea posible identificar algunos de los principales contribuyentes para ciertos fenotipos. Sin embargo, la realidad es que si estos procesos dependen de más de unos cuantos genes o de unos cuantos factores ambientales, no tenemos la manera de analizar e identificar a todos; nos faltan instrumentos y un método.

En consecuencia, no es fácil pensar que podamos lograr comprender a corto plazo las interacciones entre los genes y el ambiente más allá de términos un tanto superficiales. Lo más probable es que los genes sean capaces de afectar a los aspectos ambientales relevantes para el desarrollo psicológico tanto como los factores ambientales puedan afectar la expresión de los genes. Pensemos, por el momento, que el temperamento de un niño está determinado fundamentalmente por sus genes, sujetos, desde luego, al ambiente uterino en el que se gesta y desarrolla. El ambiente temprano generado por los padres resulta no solamente de sus propias características, de sus deseos, de sus actitudes o de sus expectativas; sino que la forma en que los padres interactúan con el niño también va a estar condicionada por el efecto que el

niño tenga en sus padres. Un niño alegre, sonriente e interactivo producirá respuestas diferentes a las de un niño desinteresado, irritable y llorón. De tal suerte, el genotipo del niño, expresado en su temperamento, condiciona al ambiente; y éste, a su vez, retroalimenta al genotipo del niño durante su desarrollo.

En suma, el camino de la investigación en psiquiatría se avizora largo y complicado. Tenemos que formar a las nuevas generaciones de psiquiatras con mucho más rigor en las ciencias básicas. Tengo la impresión de que todavía pasará algún tiempo antes de que logremos descifrar cabalmente las principales enfermedades de las cuales nos ocupamos. El reto intelectual que nuestra disciplina nos plantea es formidable.

## REFERENCIAS

1. CASKEY CT: Disease diagnosis by recombinant DNA methods. *Science*, 236:1223-1229, 1987.
2. COOPER JR, BLOOM FE, ROTH RH: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, sexta edición. Oxford University Press, Nueva York, 1991.
3. CRICK FHC: The genetic code. *Sci Am*, 215:55-62, 1978.
4. FRIEDMAN T: Progress toward human gene therapy. *Science*, 244:1275-1281, 1989.
5. HYMAN SE, NESTLER EJ: *The Molecular Foundations of Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, 1993.
6. KHUN JS: *The Structure of Scientific Revolutions*. The University of Chicago Press, Chicago, 1970.
7. POPPER KR, ECCLES JC: *The Self and its Brain*. Springer International, Nueva York, 1971.
8. WEINBERG DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:660-669, 1987.
9. WEXLER NS, ROSE EA, HOUSMAN DE: Molecular approaches to hereditary diseases of the nervous system: Huntington's disease as a paradigm. *Ann Rev Neurosci*, 14:503-530, 1991.