

Parlem de genètica... amb Sònia Darbra

La complexitat dels casos que atenem en els nostres centres, ens va fer decidir fer la nostra formació interna d'aquest estiu sobre Genètica. Vam convidar la Sònia Darbra, companya nostra de la Facultat de Psicologia, Professora Agregada del Departament de Psicobiologia i Metodologia de les Ciències de la Salut i de l'Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona. Va ser una formació apassionant, pel tema, però també per la capacitat de la Sònia de fer fàcil allò realment complex.

Hem volgut fer-vos arribar a través dels nostres Apunts, part d'allò que la Sònia ens va explicar conversant novament amb ella. D'aquesta manera continuem el nostre compromís amb la difusió del coneixement científic.

Sònia, comencem pel principi. Què és un gen?

Un gen és una seqüència de nucleòtids a la que podem assignar una funció. En paraules més planeres diríem que és un fragment d'ADN que sabem que fa alguna cosa. Un exemple serien els factors de coagulació: són unes proteïnes que tots nosaltres tenim en la sang i que participen i formen part del coàgul sanguini. El nostre ADN conté la informació per a poder "fabricar" aquestes proteïnes. Si la informació que tenim no és del tot correcte, "fabricarem" una proteïna que pot ser no podrà dur a terme la seva funció. Aquest és el cas de la manca d'algun d'aquests factors de coagulació que comporta que les persones siguin hemofíliques.



L'expressió d'un gen pot ser més o menys observable directament a través de les característiques físiques. El conjunt d'aquestes característiques s'anomena fenotip.

Som com els nostres pares i mares? Per què de vegades, no és que no ens assemblem, és que estem a les antípodes.

La heretabilitat dels trets humans sovint és òbvia. Tots hem escoltat a la nostra àvia dient-nos que tenim la barbeta del nostre avi. En realitat, però, la manera pel qual la informació genètica es transmet de generació en generació, no és sempre tan senzilla. De fet, en la base genètica de moltes de les nostres característiques trobem la contribució de múltiples gens, és a dir, són característiques o trets poligènics complexos. En aquestes característiques també



es dóna una important contribució ambiental.

! Els trets o característiques del nostre comportament i les nostres capacitats cognitives són complexos.

Aquestes característiques poligèniques són el resultat de complexes interaccions entre els gens que les formen, l'ambient i entre altres gens que alteren els nostres trets fenotípics. I per tant, podem no tenir res a veure, ni física ni conductualment, amb els nostres pares i mares. I el mateix passa entre els nostres infants i nosaltres.

La nostra càrrega genètica ja es manifesta des del naixement?

Avui sabem que el més important no és tan sols tenir el gen sinó l'expressió d'aquest: on, quan i de quina manera aquest gen s'expressa. Per tant, en general, podem dir que els gens es mantenen estables però el que canvia, el que és important, és quins gens s'expressen i quins no, al llarg de la nostra vida, de quina manera ho fan i en quines cèl·lules.

! El que és clau és l'expressió gènica.

I això ha fet que centrem la nostra atenció en l'epigenètica. Quan parlem d'epigenètica ens referim a l'estudi dels mecanismes implicats en la regulació de l'expressió gènica que controlen el "timing" i l'abast de l'expressió gènica.

El nostre comportament està determinat pels nostres gens?

L'epigenoma és el conjunt de modificacions químiques de les proteïnes associades a l'ADN, les histones, i la metilació de l'ADN de la cèl·lula, que alteren l'expressió gènica i són hereditàries. Les modificacions es produeixen com un procés natural de desenvolupament i diferenciació de teixits, i es poden alterar en resposta a exposicions ambientals o malaltia.

Els resultats dels primers estudis sistemàtics fets amb bessons, ja fa més de cent anys, foren molt controvertits en la seva època i van transcorre molts anys abans no foren acceptats per la societat. Aquests primers estudis ja ens deien que els gens influeixen en pràcticament tots els aspectes de la personalitat, en la nostra manera de ser, en les nostres capacitats cognitives i els trastorns psicopatològics.

No hi ha un gen o gens que determinen, en el sentit estricte d'aquest terme, la intel·ligència, o l'alcoholisme, o l'homosexualitat... Els gens ens donen unes potencialitats (s'hereten unes predisposicions o vulnerabilitats) o la capacitat de respondre d'una determinada manera en un moment determinat; els factors ambientals, que aniran interaccionant amb gens al llarg de tota la vida, determinaran el grau d'expressió d'aquelles potencialitats. Cal deixar ben clar que la genètica no és determinista (excepció feta d'algunes malalties rares). La predisposició genètica és necessària però no suficient perquè la malaltia es presenti.

Avui, les recerques en genètica del comportament continuen amb l'objectiu de comprendre quines són les contribucions de la genètica i quines són les contribucions de l'ambient en les variacions individuals del comportament. I ha de quedar molt clar que el que avui sabem és que tan els gens com l'ambient tenen un paper en el comportament.

! Avui podem afirmar que les variacions en el comportament (o la susceptibilitat a patir un trastorn psicopatològic) són degudes a l'acció conjunta de gens i ambient.

Doncs potser ens hauries de definir què és l'ambient

Els gens no actuen en el buit: estan subjectes al sempre canviant medi intern de l'organisme i al medi ambient extern. Quan parlem d'ambient parlem de la cultura, l'experiència pròpia, les interaccions amb la família i amics, l'estil de vida,... però també del tipus de dieta, de les malalties i accidents que hem patit, de l'exposició prenatal a toxines o virus, etc.

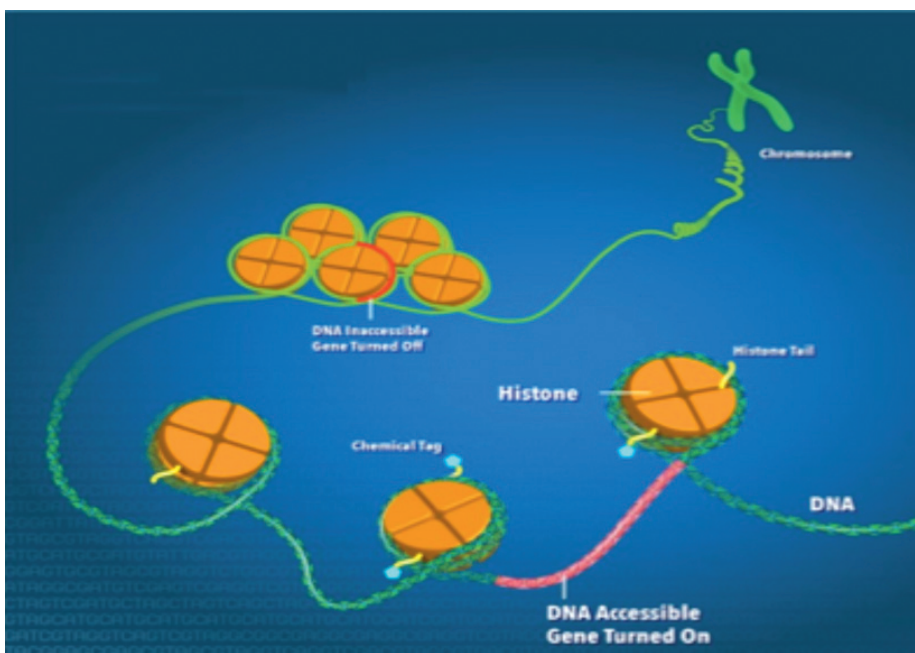
Tot el que no sigui una seqüència de nucleòtids, ADN, es pot considerar "ambient".

I què té més pes en el comportament, la genètica o l'ambient?

Crec que no ens hem de preguntar si un determinat comportament és degut a que tenim uns gens que ens fan ser així o si, al contrari, l'ambient (l'educació que hem rebut i les nostres experiències al llarg de la vida) n'és el responsable. Tots els comportaments reben les influències d'ambdós tipus de factors i, sobretot, de la seva interacció.

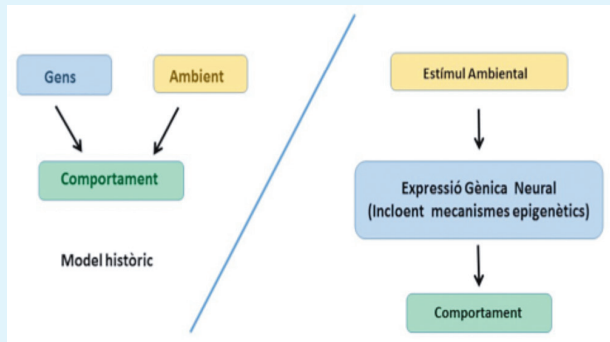
! És aquest joc constant entre els factors, genètics i els ambientals, el que és important pel desenvolupament del sistema nerviós central (SNC) i, com a conseqüència, pel nostre comportament.

Tots els comportaments reben les influències d'ambdós tipus de factors i, sobretot, de la seva interacció. Per tant, ni són només els gens els que condicionen un comportament o els que donen risc o vulnerabilitat per una malaltia



Font: National Human Genome Research Institute

El model històric amb influències diferents i separades dels gens i el medi ambient en el comportament es considera actualment un model massa simple. Els estudis dels que avui disposem ens fan evident que l'entorn i l'experiència actuen, en part, mitjançant l'alteració de l'expressió dels gens en el sistema nerviós central per aconseguir els seus efectes sobre el comportament. Les evidències posen també de manifest que un dels mecanismes mitjançant els quals el medi ambient i l'experiència influeixen en el nostre comportament individual són els mecanismes epigenètics, com són les modificacions de l'estructura de la cromatina i la metilació de l'ADN. La dicotomia històrica entre “nature” (gens) i “nurture” (entorn i experiència) és massa simple: els gens i l'experiència estan mecanitzats, entrelaçats. Els mecanismes moleculars epigenètics contribueixen a aquest entrelaçament.



(Adaptat de Sweatt, 2009)

El model històric amb influències diferents i separades dels gens i el medi ambient en el comportament es considera actualment un model massa simple. Els estudis dels que avui disposem ens fan evident que l'entorn i l'experiència actuen, en part, mitjançant l'alteració de l'expressió dels gens en el sistema nerviós central per aconseguir els seus efectes sobre el comportament. Les evidències posen també de manifest que un dels mecanismes mitjançant els quals el medi ambient i l'experiència influeixen en el nostre comportament individual són els mecanismes epigenètics, com són les modificacions de l'estructura de la cromatina i la metilació de l'ADN. La dicotomia històrica entre “nature” (gens) i “nurture” (entorn i experiència) és massa simple: els gens i l'experiència estan mecanitzats, entrelaçats. Els mecanismes moleculars epigenètics contribueixen a aquest entrelaçament.

(excepció feta de la majoria de malalties monogèniques), ni són només els factors ambientals: és la seva interacció. Per tant, no hem de parlar més de gens versus d'ambient, en el sentit de contraposició: hem de parlar de gens via ambient o d'ambient via gens. És a dir, de com els gens s'expressen a través de l'ambient o de com l'ambient es manifesta a través dels gens sobre un comportament concret.

Sònia, però això significa que l'ambient pot influir en la nostra càrrega genètica?

En molts casos les alteracions genètiques poden no manifestar-se si s'aporten les condicions ambientals adequades. Un exemple clàssic el trobem en la malaltia anomenada fenilcetonúria, que es un error congènit del metabolisme en un únic gen, que si no és detectat precoçment pot cursar amb discapacitat intel·lectual. Però el retard mental no apareix si es segueix, des del naixement, una dieta lliure de fenilalanina.

Recorda que acabem de parlar del nostre epigenoma. De la mateixa manera que tenim un genoma, cadascun de nosaltres també té un epigenoma. L'epigenoma té un paper molt important en controlar l'expressió dels gens: són aquests mecanismes els que fan que uns gens s'expressin i uns altres no ho facin. Aquest epigenoma, a diferència del genoma que és relativament constant, és dinàmic, molt dinàmic. Avui tenim un munt d'evidències disponibles que l'ambient, com per exemple l'estrès o la dieta, pot mo-

dificar el nostre epigenoma afectant a l'expressió dels nostres gens i, per tant, afectant el nostre comportament.

I un cop l'ambient modifica l'expressió gènica, aquesta modificació és irreversible?

No, les troballes ens indiquen que no hem de visualitzar la metilació de l'ADN i les altres marques epigenètiques com a estàtiques, establertes durant el desenvolupament com un canvi permanent. Al contrari, la metilació de l'ADN està subjecta a una regulació activa i permanent en el sistema nerviós desenvolupat i adult, controlat per l'experiència conductual i ambiental.

Per això diem que l'epigenoma és molt dinàmic.

I aquests canvis en la nostra càrrega genètica provocats per l'ambient, es traspasa a les nostres generacions futures?

Doncs cada cop hi ha un nombre més gran d'evidències que demostren que les modificacions epigenètiques adquirides poden heretar-se i provocar canvis de comportament transgeneracional. En aquest sentit, l'epigenètica està dibuixant un nou paradigma, ja que demostra per tant, que les modificacions genòmiques poden ser causades per senyals ambientals, i les mutacions aleatòries en la seqüència d'ADN ja no són les úniques fonts de variació genètica hereditària.

L'efecte de l'ambient és el mateix per a tothom?

L'existència d'una gran variabilitat en la

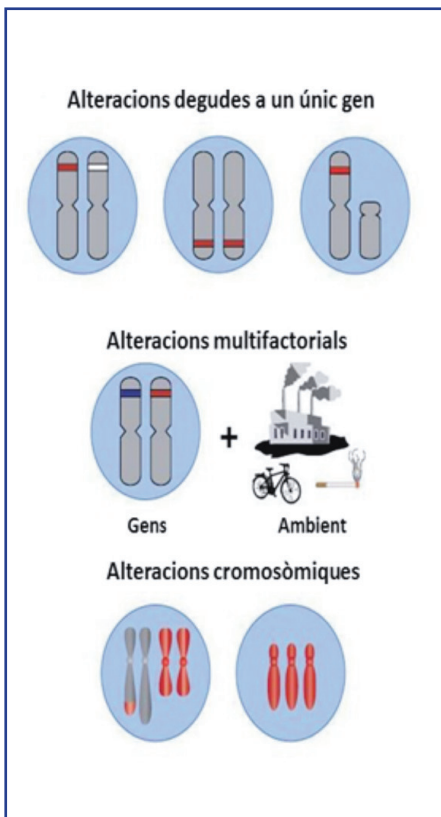
resposta entre persones que han estat exposades a un mateix risc ambiental ens indica que existeixen diferències individuals en la susceptibilitat genètica que poden ser les responsables d'aquesta variabilitat en la resposta al mateix factor de risc ambiental.

Els gens i l'ambient interactuen quan l'efecte dels gens sobre el comportament depèn de quin tipus d'ambient hem experimentat. O, el que és el mateix, quan els efectes de l'ambient de risc sobre el comportament depenen de quins gens tenim. Per tant, podem dir que en aquests casos l'efecte de l'ambient no és el mateix per a tothom. Aquestes interaccions s'havien posat de manifest fa ja molts anys en models animals. Però la primera evidència de que els gens moderaven la capacitat d'un risc ambiental, com és el maltractament durant la infantesa, per provocar trastorns mentals i influir en altres comportaments com la conducta antisocial, no es van donar a conèixer fins fa uns quinze anys. També comencem a entendre quins poden ser els mecanismes implicats, i com hem comentat abans, alguns d'aquests mecanismes són els canvis en el nostre epigenoma. Això significa que la interacció entre el genoma i el medi ambient és molt més dinàmica i complexa del que es pensava anteriorment.

Parlem dels trastorns genètics. Sabem que no tots són de la mateixa naturalesa, però ens aniria molt bé que ens els aclarissis.

En funció del seu origen els trastorns es classifiquen en:

- Trastorns monogènics. Són malalties degudes a un únic gen, com pot ser la hemofília o la fenilcetonúria que hem comentat abans o la Síndrome de Rett. De malalties monogèniques n'hi ha moltes, més de 3000 identificades, però són malalties molt poc freqüents, moltes d'elles són malalties rares.
- Trastorns multifactorials. Tenen el seu origen en l'acció conjunta de múltiples gens i l'ambient. De malalties multifactorials n'hi ha menys, uns 200, però en canvi són molt més freqüents. Aquí entrarien els trastorns de l'estat d'ànim, els Trastorns de l'Espectre Autista, el TDAH, el TELL, la Dislèxia,...
- Trastorns o anomalies cromosòmiques degudes a desequilibris cromosòmics, com la Síndrome de Down o la Síndrome de Turner, entre d'altres.



Hem de tenir present que algunes malalties poden succeir a partir de diferents mecanismes. Així, la discapacitat intel·lectual pot tenir el seu origen, com ja hem comentat, en una alteració d'un únic gen. Pot tenir un origen multifactorial, sent les anomalies cromosòmiques la causa més freqüent de discapacitat cognitiva. És a dir, hi ha característiques o trastorns que tenen heterogeneïtat genètica, més d'un origen genètic.

Treballem amb infants amb Dislèxia, TELL, TDAH, que tenen familiars amb el mateix trastorn o trastorns semblants. Ens has comentat que són trastorns multifactorials. Coneixem amb exactitud els gens que les provoca? Perquè es parla del FOXP2 pel TELL, el EKWA per la Dislèxia....

La contribució dels diferents gens sovint va més enllà de ser una simple addició o suma. La interacció entre els efectes fenotípics de diferents gens, el que anomenem epístasis, afegeix complexitat a l'estudi de l'herència de la malaltia o del trastorn i complica considerablement la tasca de conèixer les seves bases genètiques.

Podria ser que un infant tingués una predisposició genètica a la Dislèxia o al TELL, o al TDAH però que l'ambient provoqués que no s'expressés aquesta alteració, és a dir, no la "tingui"?

En el context de la malaltia o dels trastorns sovint s'associa "el medi ambient" només amb factors externs a la persona com poden ser els mutàgens teratògens o patògens Però sabem que la consideració de trastorns complexos comuns requereix una definició més àmplia de "medi ambient", començant amb el medi ambient intracel·lular i progressant pel "creat" per la interacció de l'individu amb el món exterior. Ja hem dit que podem considerar que tot el que no sigui una seqüència de nucleòtids, ADN, és ambient. *A més a més, en l'expressió d'un gen concret, l'ambient pot incloure també les seves interaccions amb d'altres gens. I, com molt bé diu, els gens ens aporten la susceptibilitat o la predisposició a manifestar un comportament. Però amb això, com molt bé sabem, no en tenim prou per manifestar aquest comportament. Per tant, hem de considerar com a única la història del desenvolupament i les experiències de cada persona, el que dona lloc al fet que cada persona pugui arribar a manifestar una determinada manera de ser o una determinada malaltia a través d'una sèrie única d'esdeveniments.*

Per acabar Sònia, només perquè no tenim més espai en els nostres Apunts, hem de canviar la nostra manera d'entendre els trastorns del neurodesenvolupament?

Potser sí. Hi ha autors que defensen que el diagnòstic hauria d'incloure informació de tres "períodes" de temps: el dels gens o filogènia, la del desenvolupament o la ontogènia i la del moment present. L'expressió de la malaltia o del trastorn reflectirà elements dels tres períodes.



Els nostres comportaments específics com a humans, i en general de tots els animals, són el resultat de la interacció de múltiples gens amb nombrosos factors ambientals. La constatació d'aquesta complexitat ha fet que les recerques deixin de centrar-se en els efectes dels diferents gens individuals i centrin la seva atenció en tot el genoma i al comportament com un tot; intentant saber com els efectes de gens específics es despleguen durant el desenvolupament de la conducta, i com aquests gens interactuen i correlacionen amb la nostra experiència. Això ha fet que deixem enrere a la genètica del comportament per donar pas a l'anomenada Genòmica del Comportament (de l'anglès Behavioural Genomics). De manera que el comportament és orquestrat per una interacció entre les influències heretades i les influències ambientals actuant sobre un mateix substrat, el genoma.

En el nostre web: www.cplsantaaulialivi.com podreu trobar tots els nostres apunts i informació actualitzada de les nostres activitats.