

La interacción genética ambiental bajo la perspectiva de la evolución

■ La psiquiatría se ha ocupado en buscar explicaciones para comprender la naturaleza, el origen y las secuelas de los trastornos mentales y de esa manera mejorar la prevención y los tratamientos. En lo que respecta a la etiología, la participación de la genética se ha enfocado en identificar las asociaciones genotipo-fenotipo, es decir a detectar relaciones entre cierto tipo de polimorfismos con cierto tipo de padecimientos, así como también a determinar la vulnerabilidad genética ante las adversidades. Sin embargo, recientemente ha surgido una nueva perspectiva sobre estos temas. De acuerdo a ella, en vez de conceptualizar a algunos polimorfismos genéticos para ciertas enfermedades, o bien en vez de identificar “genes de riesgo” que incrementen las probabilidades de que una enfermedad aparezca bajo ciertas condiciones adversas, se postula que algunos genes pueden hacer a los individuos más o menos sensibles a las adversidades ambientales, de tal manera que generen una susceptibilidad diferencial para el desarrollo de los padecimientos.

Esta propuesta considera que a diferencia de lo que tradicionalmente se postula, los polimorfismos estudiados deben conceptualizarse más como genes de “plasticidad” y no de “vulnerabilidad”. Esto significa entonces que los genes hacen a los individuos no sólo más susceptibles a enfermar cuando se enfrentan a situaciones adversas, sino que también los pueden beneficiar haciéndolos más resistentes a las mismas. Esta manera de conceptualizar a la interacción genética-ambiental deriva del análisis de la evolución humana que reconoce que la plasticidad puede generar tanto costos como beneficios. Los costos de la plasticidad se pueden producir cuando un cierto arreglo genético, que en un momento evolutivo permite la adaptación y que funciona por un tiempo, se vuelve ineficaz si se mantiene a pesar de que el entorno cambie. Esto implica entonces que la selección natural produce en ocasiones individuos de alto riesgo y en otras sujetos resistentes para ciertas enfermedades. Por consiguiente, esto implica que la plasticidad del desarrollo debe considerarse como un fenotipo o como un constructo diferencial individual de cada persona. Estos aspectos son abordados en un artículo de perspectiva de reciente publicación. Los autores consideran que los datos que se han generado en los estudios de interacción genética-ambiental

son consistentes con esta postura. Lo que esos estudios encuentran es que algunos individuos se afectan más (debido a su genética) por la exposición al ambiente, pero esta afectación puede ser “para bien o para mal”, dependiendo del tipo de exposición. Para ilustrar este concepto utilizan dos trabajos de polimorfismos ampliamente estudiados: el del gen que codifica a la molécula transportadora de serotonina (5-HTTLPR) y el que codifica al receptor 4 de la dopamina (DRD4). Estos genes se han considerado como “genes de vulnerabilidad” que predisponen a quienes son portadores de ciertos alelos al desarrollo de psicopatología cuando se enfrentan a condiciones de adversidad.

Con respecto al 5HTTLPR, se ha encontrado que los individuos portadores de uno o más alelos cortos muestran una mayor plasticidad (para mejor o para peor) cuando las condiciones del desarrollo durante la infancia son y predicen, respectivamente: responsabilidad materna e internalización moral o maltrato infantil y conducta antisocial. Tales diferencias de susceptibilidad y sus consecuencias han sido demostradas, por ejemplo, cuando se ha analizado a la discriminación racial para predecir conducta antisocial, cuando los eventos vitales negativos predicen neuroticismo y satisfacción de vida en los adultos y cuando de manera retrospectiva la adversidad en la infancia se usa para explicar la impulsividad del adulto. En cuanto al DRD4 se han encontrado datos que muestran una susceptibilidad, si no exclusiva, si acentuada en los portadores de algunos alelos de repetición, en contextos en los que el elemento de predicción ambiental y de desenlace del desarrollo fueron tanto positivos como negativos. Esta evidencia se reforzó por algunos estudios que evaluaron a genes de la dopamina y que encontraron que niños de ocho años y menores responden a experiencias positivas y negativas en forma diferencial dependiendo de su susceptibilidad.

Si bien a lo largo de los últimos años se han acumulado evidencias sobre la interacción gene-ambiental que son consistentes con la visión de los “genes de plasticidad”, hay aún algunos aspectos que requieren ser explorados. Además de los polimorfismos de los genes 5HTTLPR y DRD4 hay evidencia de que otros polimorfismos pueden operar como factores de plasticidad. Entre ellos, unos de los más analizados han sido los del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el de la MAO-A. El punto importante de todo esto es que, hasta ahora, la mayoría de los polimorfismos estudiados como posibles factores de plasticidad han surgido de estudios genético-ambientales dirigidos a la búsqueda de vulnerabilidad. Esto significa entonces que los futuros estudios deberán ampliar su visión para ir más allá de su asociación con aspectos disfuncionales y dirigirse a asociarlos con la plasticidad. Un ejemplo de esto

son los recientes estudios que se llevan a cabo sobre el gen de uno de los receptores de acetilcolina, el CHRNA4, ya que este neurotransmisor está fuertemente relacionado a los fenómenos de plasticidad y de aprendizaje. Por otra parte, esta nueva propuesta contempla que más que distinguir entre individuos vulnerables o no, tendría más sentido pensar en términos de gradientes. Expresado de otra forma, significaría establecer una relación tipo “dosis-respuesta” que comprendería la relación entre el número de genes de plasticidad que cada individuo porta y el grado en el que se ve afectado, positiva o negativamente, por los eventos ambientales. Otro aspecto no menos importante es considerar que hasta ahora los estudios de susceptibilidad diferencial han sido de tipo observacional y en los cuales los eventos ambientales se presentan en forma natural y no en forma de asignación aleatoria. Una innovación reciente para poder superar esta limitación es la aparición de estudios con intervenciones experimentales que, aunque están en etapas iniciales, asignan aleatoriamente a los sujetos a condiciones experimentales o de control y así permiten diferenciar entre correlaciones y asociaciones. Este tipo de estudios tiene la ventaja de valorar si los portadores de variantes alélicas de plasticidad pueden beneficiarse más que el resto, de las intervenciones designadas a promover una funcionalidad positiva. En este sentido darían información de lo que conocemos como factores de resiliencia ante la adversidad.

Una pregunta más por despejar con este tipo de estudios es determinar si la resiliencia, considerada como un constructo de diferencia individual, tiene un dominio general o uno específico. Es decir, si confiere resistencia a una amplia variedad de condiciones ambientales o bien sólo a algunas en particular.

A pesar de toda esta evidencia, todavía se desconoce mucho sobre cuándo y por qué los factores genéticos operan como fenómenos de plasticidad más que de vulnerabilidad. Lo más importante de este enfoque es que se empieza a reconocer que el estudio de las diferencias de susceptibilidad individual a las influencias ambientales demuestra los beneficios de considerar al desarrollo humano desde una perspectiva evolutiva. Ahora se empieza a comprender mejor que los factores genéticos, que pueden relacionarse a alteraciones cuando los individuos experimentan adversidad, también pueden relacionarse a la inducción de un funcionamiento competitivo ante las mismas condiciones adversas.

Bibliografía

- BELSKY J, PLUESS M: Beyond risk, resilience and dysregulation: phenotypic plasticity and human development. *Dev Psychopathol*, 25:1243-1261, 2013.
- BELSKY J, HARTMAN S: Gene-environment interaction in evolutionary perspective: differential susceptibility to environmental influences. *World Psychiatry*, 13:86-88, 2014.