

# Genética del TDAH

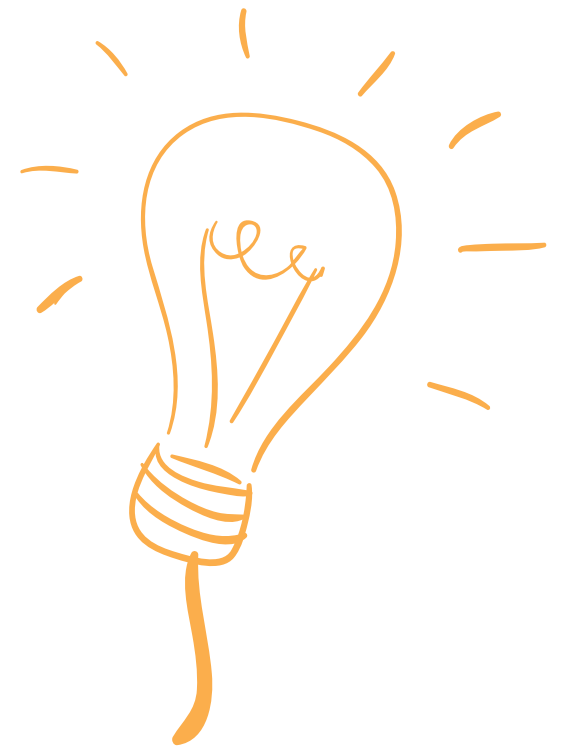
Dr. David Luna – Universidad de Costa Rica – Universidad París V.

Este tema siempre ha sido difícil y fácil al mismo tiempo. Siempre que se revisa, todo queda claro y todo oscuro. Vamos a emprender, esperamos lograrlo, la tarea de que quede lo más claro que sea posible.

1 **Las causas de TDAH son predominantemente genéticas.** Los estudios con gemelos idénticos criados en ambientes diferentes son concluyentes: el porcentaje de correspondencia de un 0,8. Esto significa que, si uno de los gemelos presenta las características típicas del TDAH, existe un 80% de probabilidad de que el otro también las manifieste. A guisa de ejemplo, la correspondencia de la estatura es de 0,8, y esto a pesar de que el diagnóstico del TDAH se fundamenta únicamente en listados de características. Del mismo modo, el grado de correspondencia entre hijos y padres y entre hermanos también es elevado, del orden de un 0,6. La relación entre el sexo masculino y el sexo femenino es 4/1.

2 Si solo contáramos con estos datos, y supusiéramos que hay **UN gene que determina el TDAH**, la distribución de los casos en las familias sugiere un patrón de herencia autosómica dominante

3 Hasta aquí llega lo fácil. A pesar de los esfuerzos por encontrar este gen durante las primeras fases de la investigación genética del TDAH, no se encontró nada. No existe tal gene dominante. **La herencia del trastorno NO es monogénica.**

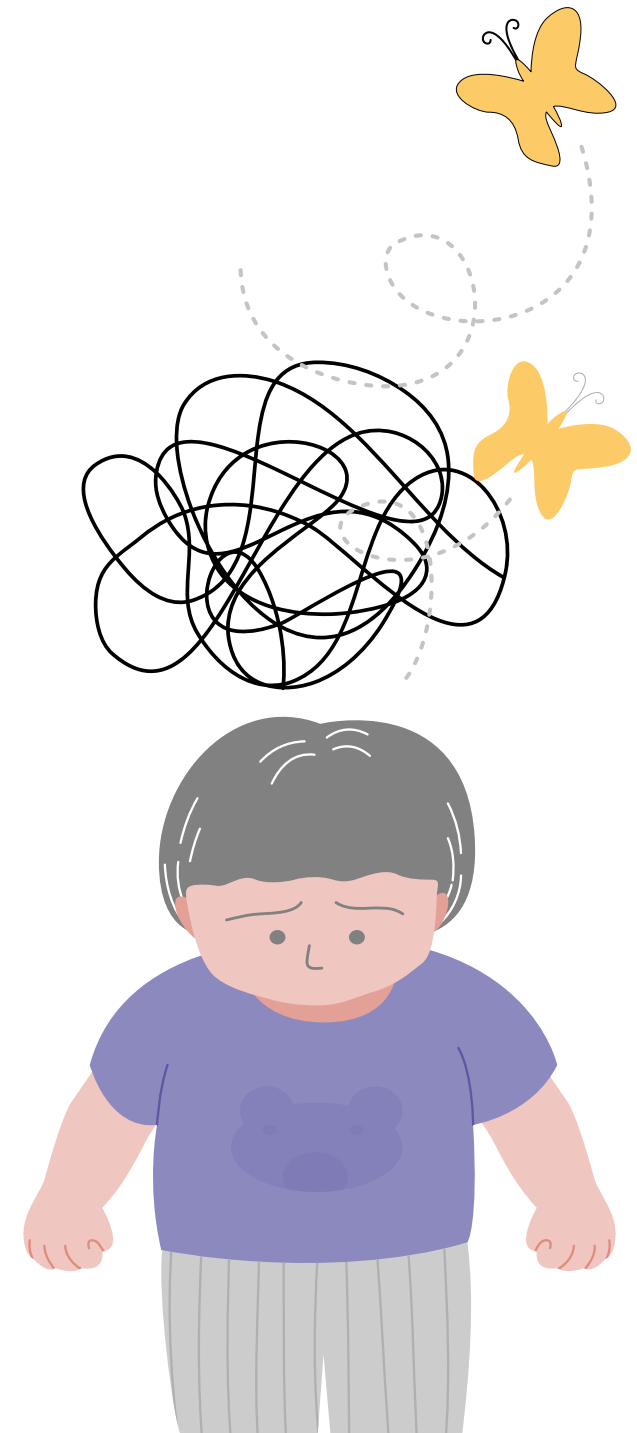


4 Entonces dependería de la acción conjunta de muchos genes, de la llamada **herencia poligénica**. En la forma mejor conocida de este patrón hereditario, los distintos genes actúan como “factores de riesgo”. Mientras mayor sea el número de estos factores, las influencias ambientales harán que la probabilidad de padecer el trastorno aumente de forma más o menos “lineal”. Pero esto no sucede así, lo que se observa es una alta variabilidad fenotípica, que va de cuadros de inatención a formas claramente impulsivas.

5 Por otro lado, la búsqueda de un gen con una importante magnitud de efecto obligaba a escoger determinadas áreas del genoma para analizarlas. A veces había que “ir a la pesca” basándose en alguna hipótesis etiológica “razonablemente fundamentada”. **Era la época en que solo contábamos con estudios de fragmentos por enzimas de restricción.**

6 **¿Dónde buscar? Tenemos 20,000 genes** (cada uno de ellos con varios alelos y patrones de duplicación) compuestos por más de 3000 millones de pares de bases. Los primeros esfuerzos se orientaron por el patrón de respuesta positivo a ciertos fármacos. Como la mayor parte de éstos actúan sobre el metabolismo de las monoaminas (dopamina, noradrenalina, serotonina, etc.) parecía lógico empezar con los genes relacionados con ellas, genes que codifican transportadores, recaptadores, canales iónicos, proteínas intersinápticas, receptores controlados por voltaje, controlados por ligandos, receptores metabotrópicos, etc.

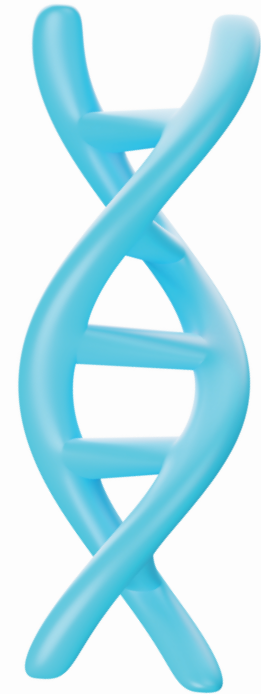
7 Y así se encontraron mutaciones en un cierto número de genes asociados con estas estructuras moleculares “sospechosas”. Si estas mutaciones tuvieran un “efecto sumatorio”, al llegar a cierto límite el trastorno comenzaría a hacerse evidente. Pero todavía faltaba un “pequeño” detalle: el porcentaje del genoma examinado en la búsqueda de un “gen significativo” era extremadamente pequeño. No hay que olvidar que habíamos llegado a estas mutaciones por hipótesis “razonablemente fundamentadas” y no por un mapeo total. Y, por si fuera poco, la “magnitud de efecto” de estas mutaciones era insignificante. **Era tan pequeño que ni siquiera se podía sustentar la idea del “efecto sumatorio”.**



8 ¿Mapeo total? Aquí es donde aparecen los **estudios de asociación de genoma completo (GWAS)**. Se trata de un mapeo total de todos los genes, nucleótido por nucleótido. Mediante esta metodología se hace una secuenciación completa de los 3000 millones de pares de bases que componen la totalidad de los 20,000 genes. En esta larguísima secuencia, compuesta por nucleótidos, se encuentran variantes aisladas, por ejemplo, una timina por una citosina. En un genoma se pueden encontrar 4 a 5 millones de estas variantes, de forma más o menos al azar. Si una de estas variantes se presenta en más de un 1% de la población, se le define como **“polimorfismo de nucleótido único” (SNP)**. Es decir, que deja de ser una variante al azar y se vuelve un cambio regular, que ocurre en un lugar específico y que podría asociarse con algún gen alterado.

9 Y aquí se encontró algo que nadie se esperaba. Parecía lógico que estos SNP estuvieran localizados en los genes asociados al metabolismo y a las redes neurales de las monoaminas, las sustancias sobre las que actúan los medicamentos útiles en el TDAH. Pues no.

- Los genes detectados en los GWAS y que alcanzaron cierto nivel de significancia no tenían aparentemente nada o muy poco que ver con las monoaminas: ANKK1, LRP5, LRP6, SNAP25, ADGLR3, MAOA, TPH2, 5FTT, ADRA2A, DBH, BAIAP2, DRD4, CDH13, ZNF804A.
- La magnitud del efecto de los genes detectados era extremadamente baja, insuficiente para producir un “efecto sumatorio”.
- Los genes detectados variaban de GWAS a GWAS y a veces se relacionaban con condiciones patológicas que tenían poca o ninguna relación con el TDAH como, por ejemplo, la obesidad.

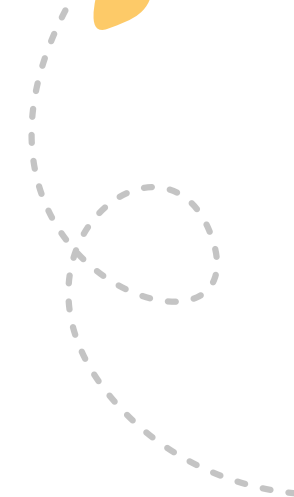
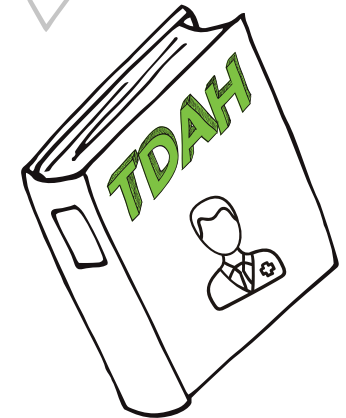
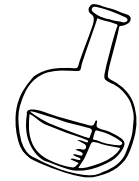


10 Hay algo que no anda bien. No pretendemos decir que ya conocíamos todas las partes de este complejo rompecabezas, no. Pero... Ahí están los pacientes con TDAH, ahí está la evidencia incontrovertible de que se trata de un trastorno genético, ahí está la evidencia de su relación con el metabolismo de las monoaminas, ahí están los GWAS... Pero no, los SNP detectados no son significantes, no son sumatorios y la mayor parte de ellos no tienen nada que ver con el metabolismo de las monoaminas. Es evidente que el modelo poligénico que hemos concebido no ha sido de utilidad para explicar estas condiciones o enfermedades.

11 Recientemente Boyle y cols. publicaron en la revista Cell (2017) un interesante artículo que se describe **un modelo alternativo para explicar los trastornos poligénicos, que bautizan como “omnigénico”**. El autor propone que, para una variedad de rasgos conductuales complejos, las variantes de efecto directo sobre el fenotipo (que son escasas), se potencian a partir de las interacciones de los genes periféricos entre sí (trans), cuyos resultados son ejercidos directamente sobre los genes centrales, y no como consecuencia de la sumatoria de sus escasas magnitudes de efecto (cis).

12 La abundancia de los genes periféricos se traduce en que, matemáticamente, son los responsables de la heredabilidad del trastorno. Es en ellos en los que se detectan los SNP. Estos polimorfismos se asocian a los llamados **micro ENAs, que son partes de del ADN de la vecindad**, el ADN que no se convierte en proteínas si no que se encargan de regular el funcionamiento del ADN exónico (que se expresa). Sorprende saber que la inmensa mayoría del ADN es intrónico.

13 **Los SNP están dispersos, pues, en todo el genoma intrónico**, asociados a genes muy heterogéneos. Estos genes están vinculados a todo tipo de proteínas que son críticas para el normal funcionamiento de las células, sean estas neuronas o no. Lo peculiar es que su acción es muy escasa en las regiones que son críticas para la transmisión interneuronal del trastorno.

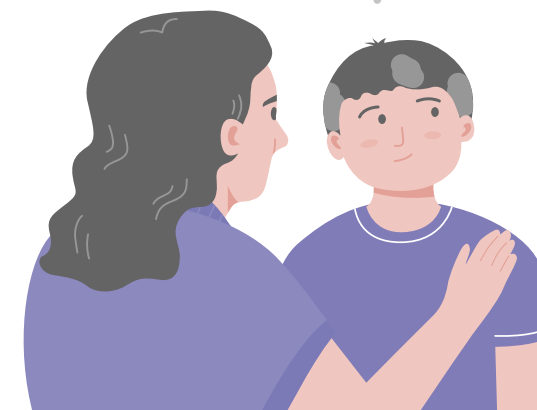


14 Dado que los genes centrales son escasos, no contribuyen a **la heredabilidad discernible del TDAH**. Sin embargo, sus productos génicos tienen un efecto directo y poderoso sobre las regiones relacionadas con la estructura de las redes neurales responsables, entre otras cosas, de las funciones ejecutivas, localizadas en la corteza frontal y parietal.

15 **Los efectos “cis” del ADN** periférico son los inducidos por las proteínas que estos genes producen, sin que los mismos intervengan en otros genes o con las sustancias relacionadas con ellos. Los efectos “trans” se refieren a la interacción de los productos génicos de un gen periférico sobre otro, o sobre una estirpe celular en proceso de maduración o en ciertas vías metabólicas específicas. Al final, esta cadena de efectos desemboca en uno o varios de los genes centrales, que ejercerán un efecto potente y directo sobre los distintos rasgos conductuales del fenotipo. En esta encrucijada gen central/fenotipo es donde se han identificado los probables “endofenotipos” de la condición.

16 Adicionalmente, el modelo omnigénico para los rasgos complejos también toma en cuenta los mecanismos epigenéticos en la expresión del fenotipo a partir de modificaciones en el ambiente. Esta influencia se ejerce sobre la región no codante del **ADN de efecto regulatorio (epigenético)**, con frecuencia asociados a los SNP.

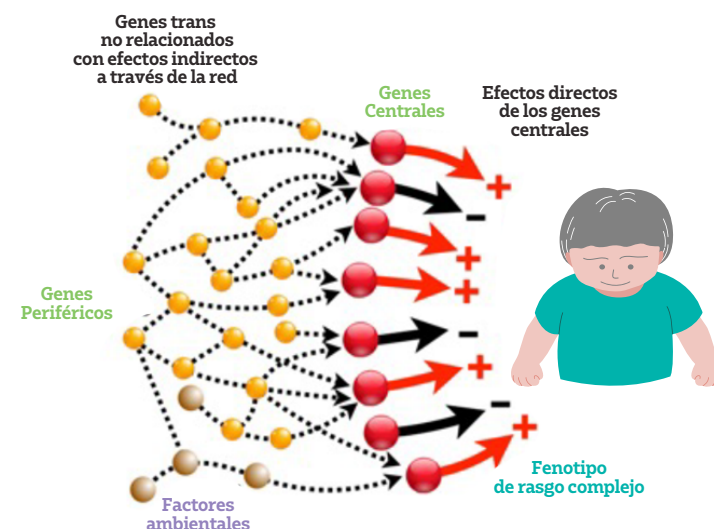
17 Un interesante ejemplo de lo anterior es lo siguiente: **la frecuencia del TDAH en la población general de aproximadamente 8%**. Sin embargo, si solo se toman en cuenta las personas con antecedentes de prematuridad o bajo peso al nacer, la prevalencia llega hasta un 20%. Lo mismo ocurre con los adultos portadores de TDAH expuestos a situaciones anormalmente estresantes. En ellos la morbilidad del trastorno se incrementa de forma muy importante.



18 Entre los genes centrales, sobre los que los periféricos ejercen su mayor efecto, los mejor identificados son los asociados con la retina, con la decarboxilasa del ácido glutámico y con el factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**). Todas estas moléculas son cruciales en el control de la neurogénesis, el desarrollo neural, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

19 Puede inferirse que cuando ocurren mutaciones importantes en alguno de los genes centrales las consecuencias son extremadamente graves (**casos oligogénicos**). Las características del trastorno pueden intensificarse al punto de generar una severa disfuncionalización en la conducta. Esta es la explicación de los casos esporádicos en los que existen al mismo tiempo una clínica severa y una correlación específica con un gene en particular (central). La identificación de estos genes brinda una gran oportunidad para estudiar los mecanismos patogénicos directos del TDAH.

20 Sorprendentemente, Las vías metabólicas asociadas a las monoaminas corresponderían a epifenómenos relacionados con las redes neurales específicas inducidas por lo genes centrales. **Son una especie de “vía final común”**. Afortunadamente eso nos ha permitido diseñar estrategias de tratamiento sintomático empleando medicamentos que influyen en los neurotransmisores usados por estas neuroredes. Estos son básicamente los fármacos involucrados con la dopamina, la norepinefrina y la serotonina.



Adaptado de Liu, X, Li, Y.I, and Pritchard, J.K (2019). Trans Effects on Gene Expression Can Drive Omnigenic Inheritance. Cell 177, 1022-1034

---

Autorizó a **Laboratorios Bagó** a publicar el presente trabajo en su página web [www.bagocaricam.com](http://www.bagocaricam.com) de manera permanente.

Esta publicación es una participación gratuita y sin fines de lucro

**Dr. David Luna**

Neurólogo Pediatra Costa Rica

Universidad de Costa Rica – Universidad París V

