

## 14. Variantes genéticas en genes involucrados en la regulación de plasticidad sináptica y su efecto en la enfermedad mental grave

Camilo Eduardo Hernández-Cuellar<sup>1</sup>, Carlos Alberto López-Jaramillo<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

Poco se sabe sobre la patogénesis de los trastornos mentales, sin embargo, es posible identificar variantes genéticas asociadas con el riesgo de enfermedad. Además, alteraciones en la plasticidad sináptica se han asociado con estas enfermedades. En ese sentido, los factores genéticos interactúan con variables ambientales y desarrollan la predisposición a enfermedades mentales complejas. Identificar marcadores genéticos subyacentes se dificulta porque una gran cantidad de variantes pueden influir en su fisiopatología, pero los aislados genéticos facilitan la identificación de marcadores relevantes dada su homogeneidad. Un sistema de fenotificación basado en información diagnóstica, sistemas específicos y rasgos cuantitativos de procesos cognitivos como atención, función ejecutiva, memoria declarativa y memoria de trabajo, permitiría identificar, de manera refinada, las posibles variantes presentes en genes específicos de la red reguladora de plasticidad sináptica. Teniendo en cuenta estas ideas, se plantea la hipótesis de que las variantes genéticas ancladas en la red de neurotrofinas regulan las alteraciones de plasticidad sináptica y pueden estar asociadas con deterioro cognitivo en depresión mayor, esquizofrenia y trastorno bipolar.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dada esta perspectiva consideramos importante conocer ¿Cuál es el efecto de posibles variantes genéticas en la red de neurotrofinas? Y si ¿la alteración en la red puede estar asociada con el deterioro cognitivo en enfermedad mental grave dentro del aislado genético paisa?

### OBJETIVO GENERAL

Identificar cuáles variantes genéticas comunes, raras y aquellas involucradas en procesos ontogénicos

que tienen mayor efecto en la estructura de la red genética de neurotrofinas para regular la plasticidad sináptica y analizar si la estructura de la red genética puede estar asociada con el desempeño cognitivo, evaluado desde procesos cognitivos básicos (atención, memoria declarativa y de trabajo) y superiores (función ejecutiva).

### METODOLOGÍA

Este es un estudio analítico transversal de casos y controles en el que se incluirán 300 pacientes con diagnóstico de enfermedad mental grave de acuerdo con los criterios del DSM-5, pertenecientes al aislado genético "paisa", de edades comprendidas entre 18 y 60 años, sin discapacidad intelectual (cociente intelectual mayor o igual a 70) y sin antecedentes de trauma cerebral; y un grupo de 300 individuos sanos que pertenecen a la misma población.

### FENOTIPIFICACIÓN

Se llevarán a cabo evaluaciones diagnósticas utilizando la entrevista clínica estructurada para DSM-5 "NetSCID-5" y evaluaciones de medidas dimensionales para procesos cognitivos utilizando una batería neurocognitiva computarizada de la Universidad de Pensilvania (Computarized Neuropsychological Battery - PennCNP). La batería incluye el "Face Memory Test", "Digit Symbol Test", "Emotion Recognition Test", "Short Letter-N-Back Test", "Measured Emotion Differentiation Test", "Motor Praxis Test", "Continuous Performance Test-Number/Letter Version" y el "Matrix Analysis Test".

### GENOTIPIFICACIÓN

Datos procedentes de un "genome-wide association study" estructurado en población paisa permitirán identificar las posibles variantes presentes en la red genética de neurotrofinas asociadas a fenotipos clínicos y neurocognitivos relevantes para la enfermedad mental grave. Se realizará un análisis epidemiológico-genético de asociación para observar los efectos de las variantes sobre la enfermedad y se analizarán los posibles modelos epistáticos que podrían estar interactuando en la regulación de la plasticidad sináptica.

### RESULTADOS ESPERADOS

Se espera definir la estructura de la red genética de neurotrofinas y el efecto de las variantes genéticas so-

<sup>1</sup> Grupo de Investigación en Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: caehernandezcu@gmail.com

Proyecto financiado por CODI 764.

bre esta. También se espera definir de un perfil fenotípico y genotípico para el aislado genético. Obtener una base de datos con datos sociodemográficos, clínicos y cognitivos. El tamaño, la magnitud del efecto y el grado de asociación entre rasgos serán significativamente diferentes entre casos y controles.

#### **CONCLUSIÓN**

Este trabajo permitirá explorar, desde una visión indirecta, el papel de la vía de las neurotrofinas en la regulación de plasticidad sináptica y su relación con el deterioro cognitivo en depresión mayor, esquizofrenia y trastorno bipolar.