

TEMA 3: GENÈTICA PSIQUIÀTRICA EN ADULTS

• ESQUIZOFRÈNIA

L'esquizofrènia cursa en dos grans tipus de simptomatologia que van ser descrits a començaments de segle.

- **SIMPTOMATOLOGIA POSITIVA**: al·lucinacions, deliris, trastorns del pensament...
- **SIMPTOMATOLOGIA NEGATIVA**: pèrdua de respostes emotives, respostes inanimades, manca general de motivació...

El DSM-IV defineix diferents tipus d'esquizofrènia:

- **DESORGANITZADA**: empobriment afectiu, riure immotivat, incoherència, notable pèrdua de la capacitat associativa o conducta molt desorganitzada. És la forma més precoç.
- **PARANOIDE**: deliris i al·lucinacions (auditives, somàtiques...), mania persecutòria, conservació relativa de les capacitats cognitives i afectives. És la forma que presenta l'inici més tardà (21-35 anys).
- **CATATÒNICA**: desorganització de la conducta, no resposta a l'entorn, inhibició, inactivitat... Episodis d'hiperexcitació i inactivitat, alteració notable de la personalitat (rígida). És una forma poc freqüent.
- **RESIDUAL**: por ser limitada en el temps. Presenta esplagia negativa (*afectivitat aplanada*).

És important distingir el que és paranoide (bàsicament simptomatologia positiva) i el que és no paranoide (bàsicament simptomatologia negativa).

S'ha diferenciat en **ESQUIZOFRÈNICA TIPUS I** (simptomatologia positiva i poques alteracions a nivell cerebral) i **ESQUIZOFRÈNICA TIPUS II** (simptomatologia negativa acompanyada d'anomalies cerebrals), però indistintament es distingeix entre simptomatologia positiva i negativa.

La simptomatologia positiva tendeix a resoldre's amb el pas del temps i amb fàrmacs antipsicòtics, així, les paranoïdes són menys severes i de millor pronòstic que les no paranoïdes.

L'edat del màxim risc va des dels 15 als 45 anys. A Europa i a l'Àsia, la incidència oscil·la entre el 0.2 – 1% (amb un criteri diagnòstic molt estricte), mentre que als EE.UU hi ha índex més elevats (entre 1.8 – 2%), perquè els criteris són menys severos. Però s'accepta una prevalença d'un 1%.

L'esquizofrènia es dona tant en homes com en dones, hi ha autors que asseguren que les dones tenen esquizofrènies més severes (més simptomatologia negativa).

FACTORS DE RISC

L'any 1945 apareix una dada que afirma que un dels factors de risc més severos és tenir parents diabètics, ja que l'esquizofrènia és, fonamentalment, un estat de diabetis cerebral.

- **HIPÒTESIS ESTACIONAL**: marca com a factor de risc el fet de néixer a finals d'hivern o començaments de primavera, sobretot per esquizofrènies esporàdiques (no tenen familiars amb aquesta patologia). El factor estacional faria que, per l'època de gestació, el desenvolupament cerebral es veuria afectat.
- **HIPÒTESIS VÍRICA DE L'ESQUIZOFRÈNIA**: hi hauria determinats virus que afectarien el desenvolupament cerebral.

ESTUDIS DE FAMÍLIES

Els primers estudis amb famílies fores duts a terme per RUSKIN (1916) i KALLMANN (1946), aquests estudis són metodològicament molt criticables. Les conclusions que van treure són les següents:

- El risc de patir esquizofrènia està relacionat amb el grau de proximitat familiar.
- El risc de patir esquizofrènia augmenta amb el número de familiars afectats.
- La prevalença de la malaltia en membres d'una mateixa família és més gran que en la població general.

Amb els estudis de famílies no podem treure conclusions, però pot mostrar si hi ha un factor genètic que predisposa a la malaltia.

ESTUDIS AMB BESSONS

Hi ha molts estudis de bessons fets i la concordança entre bessons monozigòtics oscil·la entre el 31 – 78% i la dels bessons dizigòtics oscil·la entre el 6 – 18%. En tots els estudis fets s'ha trobat que la concordança entre bessons monozigòtics és més gran que entre bessons dizigòtics.

Si ens fixem en les dades globals, la qual cosa significa comptar amb aproximadament amb 1000 parelles de bessons monozigòtics i més de 1000 parelles de bessons dizigòtics, les dades corregides són les següents:

CMZ > CDZ

Per tant, es comença a veure que realment hi ha un substrat genètic per a l'esquizofrènia.

Alguns estudis han trobat també una relació entre la concordança i la severitat de la malaltia:

CMZ = 75% Esquizofrènies més severes (simptomatologia negativa).

CDZ = 17% Esquizofrènies menys severes (simptomatologia positiva).

Sembla que les esquizofrènies més severes tenen una base genètica més marcada que les esquizofrènies menys severes.

Les principals dades que podem extreure dels estudis amb bessons són les següents:

- La concordança entre bessons monozigòtics es superior que la concordança entre bessons dizigòtics (CMZ > CDZ), aproximadament quatre vegades més gran.
- El risc de patir la malaltia quan el co-bessó monozigòtic la presenta és unes 60 vegades més gran que el risc de la població general.
- La concordança entre bessons monozigòtics criats separats (58%) és similar a la concordança entre bessons monozigòtics criats junts (60%), per tant, hi ha influència de l'ambient compartit.
- La concordança entre bessons monozigòtics no és del 100%, per tant, hi ha una influència de factors de l'ambient no compartit. El que sí és cert és que influeix que en una família ja hi hagi un membre amb la malaltia.
- La discordança sembla ser més freqüent quan les esquizofrènies són menys severes: hi ha una relació directa entre la severitat de la malaltia i el risc genètic. Que els dos bessons no estiguin afectats és més freqüent en les esquizofrènies menys severes (no hi ha tanta influència genètica com en les severes).

Per tant, dels estudis de bessons podem concloure que:

- Els factors genètics expliquen la major part de la variància del risc.
- El model que més s'adopta és el multifactorial (no alteració mendeliana). Com els bessons monozigòtics

genèticament són iguals, si fos una herència mendeliana, quan un bessó està afectat l'altre també ho hauria d'estar obligatòriament.

ESTUDIS D'ADOPCIIONS

Un dels primers estudis d'adopcions data de l'any 1966, que mostra la incidència de l'esquizofrènia i altres alteracions psiquiàtriques.

La conclusió és que hi ha factors genètics implicats perquè hi ha més risc a patir la malaltia quan la mare biològica està afectada.

Incidència d'esquizofrènia altres alteracions psiquiàtriques

Fills adoptius de mares 11% 28%

biològiques afectades

Fills adoptius de mares 0.01% 14%

biològiques no afectades

La incidència de fills amb pares biològics afectats que són criats pels pares biològics és del 12% (molt semblant al 11% dels fills amb pares biològics afectats que es crien amb pares adoptius no afectats). Per tant, l'ambient influeix poc.

El 28% que mostren en altres alteracions psiquiàtriques per fills adoptius de mares biològiques afectades, front el 14% dels fills adoptius de mares biològiques no afectades, mostren que pot haver factors genètics implicats en moltes psicopatologies.

Un dels estudis metodològicament molt bons, és el de l'any 1991 de TIENARI, les conclusions del qual són les següents:

- La incidència d'esquizofrènia és més elevada en nens adoptats que tenen els pares biològics afectats que els nens adoptats que tenen pares biològics sans.
- En famílies adoptives sanes (sense historial mèdic de malalties psicopatològiques) hi ha pocs nens adoptius amb problemes, tant si els pares biològics són afectats com si no.
- En famílies adoptives amb problemes de salut mental, la incidència d'afectats entre els fills adoptius és més alta. I molt més alta en el cas de fills amb pares biològics afectats.

És el primer estudi en mostrar interacció entre els factors genètics i ambientals:

- ♦ Les famílies sanes probablement exerceixen un efecte protector sobre els nens vulnerables i les famílies amb problemes provocarien esquizofrènia en nens vulnerables (els quals són més sensibles a la criança problemàtica).
- ♦ El fet de viure amb pares adoptius esquizofrènics per si sol no és esquizogènic, però ho és si s'ajunta amb predisposició genètica del nen adoptat.

MODELS DE TRANSMISSIÓ PER L'ESQUIZOFRÈNIA

MODEL MONOGÈMIC (MODIFICAT)

- Gen dominant que no segueix exactament l'herència mendeliana (no afecta als subjectes amb la freqüència

que caldria esperar). En alguns tipus, per exemple l'esquizofrènia catatònica, s'han observat fenòmens de anticipació (repetició de tripletes).

Consisteix a que un únic gen es comportaria com a dominant i seria un gen amb penetrància incompleta, perquè en alguns casos d'esquizofrènia catatònica s'ha observat anticipació (una de les conseqüències de la imprecisió genètica). Aquest fenomen va associat a les tripletes de l'ADN, en funció del número de vegades que es repeteixen, hi ha una relació positiva entre el número de tripletes i la severitat i una relació negativa entre el número de tripletes i l'edat. Estaria relacionat amb el cromosoma 22.

- En alguns tipus d'esquizofrènia, aquest gen podria ser un gen del cromosoma X.
- L'asimetria hemisfèrica que s'observa en aquests malalts rep influències dels cromosomes sexuals (dades suggerides a partir de les dades obtingudes en les gonosomtics).
- Aquest gen del cromosoma X tindria una influència en el desenvolupament relatiu dels dos hemisferis, les alteracions en aquest cromosoma produirien hemisfèrics, que s'associarien a les psicosis.
- S'ha postulat un gen autosòmic dominant situat en el cromosoma 5, però cal confirmació d'aquesta hipòtesis.

MODELS MULTIFACTORIALS

- **MODEL MIXTE**: constaria d'un únic gen més un component poligèmic més components ambientals.
- **POLIGÈMI / OLIGOGÈMIC**: estaria determinat per dos o més llocs de risc (*segons la gravetat i segons el sexe*).

Realment es creu que és més aviat la segona opció. Alguns dels gens que s'han implicat són els següents: aquests locus donarien susceptibilitat a l'esquizofrènia, serien gens de risc.

- ◆ Cromosoma 6p
- ◆ Cromosoma 8p
- ◆ Cromosoma 13q p ! braç curt ; q ! braç llarg
- ◆ Cromosoma 18p
- ◆ Cromosoma 22q

Dels models proposats fins avui, el que millor explicaria l'esquizofrènia seria un model poligèmic / oligogèmic (menys de 10 gens), perquè:

- ◇ La concordança entre bessons o familiar augmenta amb la gravetat.
- ◇ El risc augmenta amb el número de familiars afectats.
- ◇ La concordança entre bessons monozigòtics és molt més gran que la concordança entre bessons dizigòtics (CMZ >> CDZ).
- ◇ El risc augmenta en funció del grau de parentesc.
- ◇ La malaltia continua estant present malgrat la desavantatge selectiva que presenta tenir-la. Si fos un únic gen, com normalment els esquizofrèncics no s'aparellen, la malaltia s'hauria acabat.

El que sembla clar és que probablement estem parlant d'una malaltia que té heterogeneïtat genètica, podria tenir diferents orígens genètics, depenent dels tipus d'esquizofrènia.

• TRASTORNS DE L'ESTAT D'ÀNIM

Els trastorns de l'estat d'ànim fa referència a un conjunt de psicopatologies que afecten l'humor. Entre les diferents classificacions, la més clara és a dicotòmica entre UNIPOLAR (trastorns depressius) i BIPOLAR (trastorns bipolars).

• TRASTORNS UNIPOLARS:

- **Depressió major o unipolar:** hi ha un episodi o més de depressió, normalment acompanyat a un trastorn de son, sentiments de culpa i, fins i tot, idees suïcides, trastorns alimentaris...
- **Distímia:** alteració crònica de l'estat d'ànim.

La gran diferència és que la depressió major és episòdica i la distímia és crònica.

• TRASTORNS BIPOLARS:

- ◆ **Depressió bipolar:** la depressió cursa amb estats maníacs, s'alternen estats depressius i maníacs.
- ◆ **Ciclotímia:** és un estat crònic que inclou depressió i hipomania.

Els trastorns de l'estat d'ànim suposen una de les psicopatologies més freqüents. Les incidències que presenten són les següents:

- ◇ Per a la depressió major, la incidència de la població general es troba en un 3–5% (entre un 5–12% en homes i un 9–26% en dones), que presenten algun episodi de depressió al llarg de la vida.
- ◇ Per la depressió bipolar, la incidència de la població general es troba en un 1% i no es troben diferències entre sexes, que presenten en algun moment de la vida algun episodi maníac i un altre depressiu.

Per sexes, hi ha una preponderància de dones amb depressió unipolar (aproximadament el doble que en homes), diferències que no s'observen pels trastorns bipolars.

ESTUDIS DE GENÈTICA CLÀSSICS

ESTUDIS DE FAMÍLIES

Amb aquest tipus d'estudis es pot veure si hi ha un lligam genètic entre una patologia i d'altres, així com el lligam familiar que pugui existir. Això es dur a terme a través del **MÈTODE DE LA PREVALÈNCIA CREUADA**.

Aquest mètode consisteix en veure la prevalència d'una malaltia en familiars d'afectats d'una persona afecta d'una altra malaltia. Si les dues malalties són independents, les prevalències creuades seran iguals a la prevalència de la població general. Si les malalties no són independents alguna de les prevalències serà més alta.

EXEMPLE: *agafem familiars d'un afectat de depressió bipolar i mirem també els que estan afectats de depressió unipolar, comprovem si són independents o no*

PREVALÈNCIA CREUDA

- ◇ Existeix l'associació familiar amb certa homotipia (tendència a manifestar el mateix subtipus d'alteració dels membres d'una mateixa família), però aquesta associació no es dona sempre: hi ha més risc com més estret és el grau de parentiu i es triplica pels fills quan els dos progenitors són afectats. Hi ha, per tant, una associació familiar, ja que la incidència és més gran en els membres de la família que a la població general.
- ◇ El risc pels parents és superior en la depressió bipolar que en la depressió unipolar.
- ◇ En els parents de depressió bipolar hi ha risc tant de depressió unipolar com de depressió bipolar (alguns depressius unipolars tindran els mateixos gens de risc que els depressius bipolars).
- ◇ Els parents de esquizofrènics tindran risc de patir esquizofrènia, depressió bipolar i depressió unipolar.

Depressió bipolar

- Hi ha més risc pels parents dels afectats joves (subtipus més heretable).
- Quan dins d'una família augmenta el número d'afectats (recurrència), augmenta el risc pels parents.
- Es dona anticipació

EXEMPLE: *un membre pateix la malaltia als 35 anys i en els seus parents probablement apareixerà abans, potser als 30 anys (s'anticipa).*

Depressió unipolar

- ◇ En pacients en els que la malaltia està lligada a factors ambientals obvis, tenen menys familiars afectats que els pacients que la malaltia no està clarament relacionada amb factors ambientals (precipitants o desencadenants).
- ◇ Existeix un risc per la dependència a l'alcohol en familiars de primer grau adults.
- ◇ Risc per patir trastorns de dèficit d'atenció amb hiperactivitat en els fills d'adults amb depressió.

ESTUDIS AMB BESSONS

Depressió bipolar Depressió unipolar

La concordància dels dizigòtics són equivalents, mentre que la concordància dels monoigòtics en el cas de la depressió bipolar és molt més gran que en la depressió unipolar, la qual cosa indica la presència d'un major condicionant genètic en depressió bipolar que en depressió unipolar.

- ◇ Els fills dels co-bessó monoigòtic no afectat té el mateix risc de patir depressió

bipolar que els fills del co-bessó afectat.

- ◊ En la majoria de parelles de bessons, els dos membre concorden en el tipus de depressió.
- ◊ Alguns estudis han identificat factors ambientals individuals (ambient no compartit), sobretot en depressió unipolar.
- ◊ L'heretabilitat calculada és del 75–80% en depressió bipolar i del 50% en depressió unipolar.

ESTUDIS D'ADOPCIIONS

Hi ha pocs estudis d'adopcions fets, perquè els ambientalistes no s'han oposat a dir que intervenen factors biològics i genètics.

Dels pocs estudis que hi ha, s'ha pogut concloure que la incidència de depressió, tant unipolar com bipolar, és més gran en fills biològics de pares afectats que en fills biològics de pares no afectats.

$B+A- > B-A-$

En depressió unipolar hi ha una heretabilitat del 50% i en depressió bipolar hi ha una heretabilitat del 80%. Així, en general, sembla ser que la depressió bipolar és més genètica que la depressió unipolar.

MODELS PROPOSATS

Depressió bipolar

◆ **HERÈNCIA MULTIFACTORIAL**

- ◊ S'hereta el risc.
- ◊ El risc augmenta en funció del número d'afectats i de la severitat de l'afectació dels familiars.
- ◊ Influència del medi ambient.
- ◊ Doble llindar, més baix per les dones (perquè hi ha més dones afectades que homes).

◊ **HERÈNCIA LLIGADA AL CROMOSOMA X**

- S'ha demostrat que el cr.4p (braç curt), cr.18p, cr.12q (braç llarg), cr.21q, cr.22q i Xq, són susceptibles per a la patologia, en l'únic que hi ha dubtes és en el cr.21p.

Els cr.18p, cr.13q i cr.22q són compartits amb els malalts de l'esquizofrènia, això explicaria la sobreposició en diagnòstics esquizoafectius en familiars amb depressió, es suposa que hi ha un continu entre esquizofrènia i depressió bipolar.

- Afecta més a dones que a homes.
- Hi ha molts casos de transmissió pare–filla.
- Lligament de dos marcadors localitzats en el cromosoma X.
- Les aneuploidies del cromosoma X van associades a trastorns afectius.
- Les dones amb síndrome de fràgil X presenten simptomatologia depressiva.
- Aproximadament el 51% dels casos de depressió bipolar s'explicarien per dos gens situats al cromosoma X. **S/WINOKUR**
- Probablement hi hauria dos gens separats en el braç llarg del cromosoma X, al menys en un dels dos presentaria dominància.

◊ **HERÈNCIA AUTOSÒMICA DOMINANT DEL CROMOSOMA 11**

- El gen presenta penetrància incompleta (0.63).
- El gen predisposaria a diferents formes d'alteracions afectives.

- La variació en l'expressió seria deguda a l'ambient o a l'acció d'altres gens (MODEL MIXTE).
- El gen podria ser la tirosina hidroxilasa (encarregada de la síntesi de catecolamines).
- S'ha descrit en la secta Anish.

◇ HERÈNCIA AUTOSÒMICA DEL CROMOSOMA 5

En el cromosoma 5 hi ha localitzats els següents gens, en la part distal del braç llarg:

- CRO1
- Receptors i adrenergics.
- Unitats del receptor GABA
- Gen del receptor del glutamat

Però es sap que no és cert, per això s'ha descartat.

◇ HERÈNCIA AUTOSÒMICA DEL CROMOSOMA 6: és més clara en la depressió unipolar.

◇ MODEL MIXTE: gen major, poligen que pot modificar l'expressió del gen major i factors ambientals.

Depressió unipolar

◇ HERÈNCIA MULTIFACTORIAL:

- El risc dels parents augmenta com més jove és l'afectat
- El risc dels parents augmenta amb la recurrència.
- El risc dels parents augmenta amb el número de familiars afectats.
- El risc dels parents augmenta amb la severitat del trastorn.
- HERÈNCIA AUTOSÒMICA DEL CROMOSOMA 6: associació lligada al locus HLA.
- FACTORS AMBIENTALS (FONOCÒPIES):
 - Life events que comporten una amenaça per la vida de l'individu, sobretot si aquests representen un no control de la situació.
 - És freqüent en subjectes propensos a la depressió (alt neuroticisme).
 - Sobretot en depressions unipolars lleus (reactives o psicòtiques).
 - DEPRESSIÓ ESTACIONAL (HIVERNAL):
 - ◆ Els pacients tindrien una predisposició a ser molt sensibles a la llum.
 - ◆ Les diferències en la sensibilitat a la llum serien degudes a un polimorfisme en el gen o gens que determinen la sensibilitat a la llum.
 - ◆ ALCOHOLISME

L'alcoholisme s'ha reconegut com un trastorn heterogeni que té influències ambientals, la idea ha estat més aviat ambientalista.

Una primera manera de definir l'alcoholisme és segons els criteris diagnòstics del DSM-IV:

- ◇ ALCOHOLISME PRIMARI ! apareix primer que cap altre patologia.
- ◇ ALCOHOLISME SECUNDARI ! associat a

qualsevol altre patologia.

CLONINGER (1987) diferencia dos tipus d'alcoholisme:

- ♦ **TIPUS I O MEDI-LIMITAT**: es dona en fill/es de pares / mares alcohòlics, està molt influenciat per variables ambientals (ambient postnatal). Sol aparèixer quan un és adult i va poc lligat a conductes conflictives o delinqüents. Sol estar associat a un desenvolupament en adultesa i mínima criminalitat.
- ♦ **TIPUS II O MASCLE-LIMITAT**: es transmet de pare a fill, és un alcoholisme que apareix de forma primerenca (a l'adolescència) i seria molt més genètic que l'altre tipus, rarament es relaciona amb factors ambientals. Sovint està associat a un alcoholisme recurrent sever i a conducta criminal.

Una altra tipologia va ser l'establerta per BABOR (1992), que també distingia dos tipus:

- ♦ **TIPUS A (APOL·LO)**: aparició tardana, pocs factors de risc a la infantesa, dependència menys severa, menys problemes associats a l'alcoholisme i menys disfuncions psicopatològiques.
- ♦ **TIPUS B (BACUS)**: aparició primerenca dels problemes relacionats amb l'alcohol, alts nivells de factors de risc durant la infantesa i alcoholisme familiar, dependència molt més severa, múltiple ús de substàncies, historial de tractament a llarg termini, disfuncions psicopatològiques més greus i estrès.

ESTUDIS D'ADOPCIIONS

Els estudis d'adopcions duts a terme per GOODWIN i col (1974) van fer dues coses:

- ◇ Comparació de fills adoptius de pares biològics alcohòlics amb fills adoptius de pares biològics no alcohòlics.
- ◇ Comparació de fills adoptius de pares biològics alcohòlics amb fills de pares alcohòlics criats pels propis pares.

Els resultats que van obtenir amb aquests estudis són els següents:

- ◇ Si el risc de patir alcoholisme per a el grup control és 1, el risc pels fills d'alcohòlics criats pels pares és

3.4.

- ◇ El risc dels fills d'alcohòlics criats a part és 3.6.
- ◇ El risc per les filles d'alcohòlics criats a part és 0.5 (no significatiu).
- ◇ El risc per les filles d'alcohòlics criats pels pares és 0.75 (no significatiu).

Com a conclusió, podem dir que hi ha poca importància dels factors ambientals, perquè el risc és el mateix si es crien amb els pares biològics com si ho fan amb els pares adoptius sans. Però es veu que el risc és superior en els mascles.

Els estudis de CLONINGER (1985) van agafar nens i nenes amb pares alcohòlics que havien estat donats en adopció, en comparació amb fills adoptius de pares biològics no alcohòlics.

Els resultats que van obtenir són els següents:

- ◇ Si el risc per un fill de pare biològic alcohòlic és 1 (grup control), el risc per una filla de mare biològica alcohòlica és 2.9.
- ◇ El risc per una filla de pare alcohòlic o un fill de mare alcohòlica (risc de parelles de sexes oposats) no és significatiu (comparant amb el grup control)

La conclusió que es treu CLONINGER és que en el cas de les dones l'alcoholisme seria més genètic que en el cas dels homes, perquè per l'ambient és més fàcil que begui l'home, perquè la dona begui ha de superar uns impediments ambientals (el que la impulsa és la genètica).

ESTUDIS DE BESSONS

DIZIGÒTICS MONOZIGÒTICS

Kaig (1960) 6.2 9.1

HRUBEC & OMEN (1981) 3.8 10.0

KOSKENUNO (1984) 5.5 11.5

ROMANOV (1991) 4.6 8.8 (no sign)

ALLGUNLADOR (1992) 5.3 7.9 (no sign)

KESSLER (1992) 2.4 3.9 (no sign)

En aquesta taula es mostra quin risc té un co-bessó a desenvolupar alcoholisme en els diferents estudis realitzats. Aquests estudis mostren que l'alcoholisme no està provocat per un únic gen (perquè si un bessó està afectat i fos un únic

gen, l'altre ho estaria obligatòriament). Hi ha un component genètic, però aquest component no és gaire fort.

ESTUDIS DE MARCADORS GENÈTICS

Consisteixen a trobar marcadors biològics, que serien de caire bioquímic, que puguin servir per identificar aquelles persones amb una certa susceptibilitat. S'ha treballat sobretot amb parelles de pare-fill.

Un dels marcadors bioquímics amb els que s'ha treballat més és l'ACTIVITAT MAO PLAQUETAR (enzim que intervé en el metabolisme de les monoamines DA, NA, 5-HT). Aquestes monoamines s'han implicat en les substàncies d'abús, les persones que tenen un nivell més alt d'apetència, sensibilitat o tolerància presenten nivells alts de DA, NA i 5-HT. A més la dopamina intervé en les vies del reforç.

De la MAO s'ha estudiat la MAOB que és la que es troba en les plaquetes (en la sang).

Sobre els anys 70-80 els estudis d'alts riscos que es feien (pares-fills mascles) mostren una associació de la MAOB amb l'alcoholisme: els pares alcohòlics i els seus fills tenen nivells més baixos de MAOB que els no alcohòlics i els seus fills.

Als anys 90 hi ha qui diu que aquest nivells més baixos no es troben i, fins i tot, hi ha qui els troba més elevats en alcohòlics. També hi ha qui diu que les diferències es troben en la MAOA (a nivell cerebral, no a la sang), els alcohòlics tenen nivells més baixos de la MAOA.

Les últimes conclusions publicades diuen que les alteracions d'aquests nivells indicarien alteracions a nivell dels neurotransmissors i anirien més associats a una condició psicopatològica genètica (no pròpia de l'alcoholisme).

L'enzim (MAO) seria un indicador d'un sistema de neurotransmissors alterats (**EXEMPLE**: *si tinc poca dopamina, no necessito tant enzim per degradar-la*).

Un altre dels marcadors que s'està observant és l'adenilciclasa (enzim implicat en el sistema de neurotransmissors de DA, NA i 5-HT). Però passa al mateix que amb la MAO, és una alteració que es dona en les patologies (si es mira un alcohòlic, únicament no ho té alterat, però si té altres psicopatologies sí, seria un alcoholisme secundari).

MODELS DE TRANSMISSIÓ

El model que es proposa és el poligen amb influències ambientals (una herència unifactorial està desestimada).

Amb la combinació de dos gens (un amb dos al·lels i l'altre amb tres) poden donar-se 18 combinacions. Quan temin un poligen, sabem que no és un únic gen, sinó que són diversos i cadascun d'ells pot tenir diferents al·lels..

Els gens que s'han proposat com a candidats a l'alcoholisme es divideixen en dos blocs:

- ♦ **GENS RELACIONATS AMB EL METABOLISME DE L'ALCOHOL:** el que provoca els efectes de l'alcohol (resaca) és el pas de l'acetaldehid.

Als països asiàtics, la forma més comú del gen que codifica aldehid dehidrogenassa és un al·lel que treballa molt a poc a poc (l'alcohol els queda en sang molta estona).

Hi ha qui diu que aquest al·lel seria un gen que protegiria de l'alcoholisme, perquè si tenim un al·lel que treballa molt a poc a poc, només es tenen els efectes negatius de la borratxera, mentre que si treballa ràpid pot incitar a trobar el puntaço".

- ♦ **GENS IMPLICATS EN SISTEMES DE NEUROTRANSMISSIÓ:** entre el 1995–1999 van sortir tres o quatre gens més situats en cromosomes diferents, però que amb el descobriment del genoma han estat descartats. Els que encara són vigents són els següents:

- ◊ Cromosomes 5, 6, 7, 11 i cromosoma X ! relacionats amb la codificació de les subunitats del receptor GABAA.

L'any 90 va sortir un treball de BLUME el qual implicava la dopamina, el gen que codificava el receptor D2; però l'any 1996 es van replicar les dades i es va descartar la implicació del gen que codificava la informació dopaminèrgica del D2. actualment s'estudien els D3 i D4.

També s'ha estudiat el gen que porta la informació per a el receptor de serotonina, el receptor tipus 3 ! 5-TH3.

TREBALLS RECENTS

Les coses més recents que s'estan fent en l'alcoholisme és que l'alcoholisme pot modificar l'expressió gènica d'alguns gens. La tolerància a l'alcohol es fa modificant l'expressió dels gens, per estudiar això s'introdueix alcohol en cultius i

s'observa si modifiquen la seva expressió. L'alcohol pot fer que alguns gens s'expressin més o menys (quant ARNm s'obtenim d'un gen), modifiquen els receptors de GABA, la substància que transporta la glucosa... així, hi ha modificacions cerebrals.

◇ **TRASTORNS DE CONDUCTA ANTISOCIAL (TCA)**

S'entén per CONDUCTA AGRESSIVA, aquella conducta amb la qual podem fer mal al contrari. El que es considerava agressió fins els anys 80, actualment s'entén com a violència.

La criminalitat són les dades que fan referència a crims oficials, però per això és necessari que hi hagi una denúncia (*són les dades que ens mostraran a classe*).

CARACTERÍSTIQUES DEL TRASTORN DE CONDUCTA ANTISOCIAL

Segons el DSM-IV, les característiques del trastorn de conducta antisocial (antigament anomenat sociòpata) són les següents:

- Persones que sovint entren en conflicte amb la societat, perquè topen amb les normes socials establertes.
- El psicòpata no té perquè ser un criminal.

Es poden destacar les següents dades:

- 3-4% de la població masculina i menys de l'1% de la població femenina presenten trastorns de conducta antisocial.
- A Espanya es poden destacar les següents dades:
 - ◆ El 4.25% de la població reclusa presenta un perfil psicòpata.
 - ◆ L'any 1998 es van realitzar 1.129 delictes de gran violència.
 - ◆ Entre el 25-30% dels marits que maltracten a les seves dones encaixarien en el quadre clínic del psicòpata.
 - ◆ Només el 5.2% dels detinguts per violència són dones, la resta són homes.

DADES DE CRIMINALITAT (CRIMINALITAT)

OFICIAL)

ESTUDIS DE FAMÍLIES

Segons els diferents estudis fets amb famílies, s'ha vist que la incidència de criminalitat entre familiars és més gran que en la població general.

ESTUDIS AMB BESSONS

Els estudis sobre criminalitat fets amb bessons mostren que la concordància entre bessons monozigòtics és més gran que pels bessons dizigòtics, tant en dones com en homes.

Cal destacar dos estudis realitzats en anys diferents:

		CMZ	CDZ	
ESTUDI DE 1977 CHRISHANSEN	HOMES	0.36	0.12	
		DONES	0.21	0.04
	ESTUDI DE 1983 ROWE	HOMES	0.66	0.48
		DONES	0.74	0.47

Com es pot veure, el segon estudi, mostra unes concordances superiors.

A partir de tots els estudis de bessons sobre criminalitat que s'han realitzat s'ha determinat la HERETABILITAT en un 60%.

Però s'ha de tenir en compte que el cas de criminologia és més fàcil observar el que fa el teu co-bessó que en el cas de psicopatologia.

ESTUDIS D'ADOPCIIONS

Per saber si hi ha base genètica amb aquests estudis, s'ha de comparar els pares biològics afectats i els pares adoptius no afectats amb el grup control.

L'afecte ambiental es veu comparant els pares biològics no afectats i els pares adoptius afectats amb el grup control.

TAULA 1, 1977

	PARES ADOPTIUS AFECTATS	PARES ADOPTIUS NO
--	--	----------------------------------

		AFECTATS
PARES BIOLÒGICS AFECTATS	36%	21%
PARES BIOLÒGICS NO AFECTATS	12%	10%

Aquest estudi demostra per primer cop, que la interacció entre els pares biològics afectats i els pares adoptius afectats. Demostra que hi ha interacció dels factors genètics i ambientals per a la criminalitat: depenent dels gens que tingui, l'ambient l'afectarà d'una manera o d'una altra.

TAULA 2, 1984

	PARES ADOPTIUS AFECTATS	PARES ADOPTIUS NO AFECTATS
PARES BIOLÒGICS AFECTATS	25% (143)n	20% (1226)n
PARES BIOLÒGICS NO AFECTATS	15% (204)n	14% (2442)n

El 25% dels 143 presenten antecedents criminals. Aquest estudi mostra els mateixos resultats que es van obtenir amb l'estudi anterior.

Així, les dades demostren la interacció entre genètica i ambient en la criminalitat, en els trastorns de conducta antisocial.

Intervenien factors genètics i factors ambientals, però el més important és la interacció entre tots dos factors.

INFLUÈNCIES HORMONALS

S'ha vist que la violència és més freqüent en homes que en dones i, observant la conducta sexual del mascle, implica més agressió. Per aquesta raó, s'han fet molts estudis sobre la influència de les hormones.

Les dades existents al respecte són les següents:

- Els nivells de testosterona en nens comencen augmentar en la pubertat i, aquesta variació, és paral·lela a la variació que s'observa en la manifestació de la conducta sociopàtica.
- Hi ha una correlació positiva entre la sociopatia i els nivells de testosterona, tant en adolescents com en la vida adulta.
- Hi ha una correlació positiva entre els nivells de testosterona i les diferents mesures de violència en presoners, tant en dones com en homes.
- Aquells atletes que han pres anabolitzants mostren que són més agressius que els que no han pres.

Aquestes dades parlen de correlació entre els nivells de testosterona, però d'un estudi de correlació no es pot treure conclusions de causa-efecte.

SÍNDROME DE LA DUPLO Y (XYY)

Es tracte de persones que tenen dos cromosomes Y.

Als anys 60, a Chicago, es va donar el cas d'un home que va violar a 20 infermeres. L'individu era alt i tonto i tenia un cariotip de duplo Y ! cromosoma assassí: si els homes, de manera natural, són més agressius que les dones, si un home té dos cromosomes Y, encara serà més agressiu. L'argument de l'advocat va ser que no era culpa de la persona, era la seva naturalesa.

La incidència de la síndrome de duplo Y a la població general és del 7% i l'única característica que tenen sempre és que són molt alts.

D'entre aquests homes afectats:

- El 80% són normals
- El 20% són impulsius, d'aquest 20% un 3-4% pot presentar retard mental.

Per tant, la història del duplo Y que va al·legar aquest advocat és totalment falsa.

BIOQUÍMICA

Les persones criminals o sociopates mostren les següents característiques:

- **A nivell perifèric:** baixos nivells de noradrenalina, serotonina, adrenalina i

MAO. Aquestes característiques es troben en persones agressives, però també en persones impulsives.

- **A nivell central:** baixos nivells de serotonina. Això s'ha trobat en autòpsies de persones suïcides.

Els nivells baixos de serotonina correlacionen amb una alta impulsivitat.

MODEL GENÈTIC

- Intervenien els factors genètics i els ambientals, però sobretot la interacció entre ells.
- El model que millor explica aquesta psicopatologia és el **MODEL MULTIFACTORIAL** (poligens més ambient), que tindria un doble llindar més baix pels homes que per les dones. Aquest doble llindar s'explicaria per factors genètics (no es pot descartar la testosterona) i per factors ambientals (rols masculins i femenins: *els nens no han de plorar...*

En estudis amb animals (no primats) l'administració de testosterona fa que augmentin l'agressivitat, però en animals primats les dades no són concordants.

- Hi ha moltes hormones que poden afectar a l'expressió gènica, per exemple els esteroïdes. Aquestes substàncies farien acció genòmica perquè tenen receptors al nucli de les cèl·lules (hi ha receptors nuclears). Si tenim un tros d'ADN i l'hormona entra a la cèl·lula i al nucli, s'obre l'ADN i fa que aquesta es pugui transcriure.
- Segons en quin moment de la vida actuen les hormones, poden tenir dos efectes:
- Durant el desenvolupament ! són canvis organitzacionals o estructurals i són irreversibles.
- Durant la vida adulta ! efectes activacionals

GENS IMPLICATS

L'any 1994 es van fer uns knockout modificant els receptors de serotonina (modificant el gen responsable de la serotonina), aquest ratolí es coneix com el ratolí assassí.

També es va modificar el gen de la MAO-A i el MAO-B del cromosoma X, l'any 1996.

Respecte a estudis amb humans es va estudiar el síndrome de la fràgil X: cursa en retard mental i presenten una conducta anormal (agressivitat, delictes...).

Tenint en compte el doble llinar, que és més baix en homes que en dones, el risc de presentar les característiques és més gran per a un parent d'una dona (pel sexe menys freqüentment afectat) que per a el parent d'un home. Això és igual que amb l'alcohol, està pitjor vist socialment que una dona sigui agressiva, necessita tenir més factors genètics per contrarestar l'ambient que diu que no.

35

CMZ = 0.70

CDZ = 0.20

CMZ = 0.54

CDZ = 0.24

CMZ = 46%

CDZ = 14%

CONTROL ! 1

FILLS D'ALCOHÒLICS CRIATS A PART ! 3.6

FILLS D'ALCOHÒLICS CRIATS PELS PARS ! 3.4

FILLES D'ALCOHÒLICS CRIATS A PART ! 0.5

FILLES D'ALCOHÒLICS CRIATS PELS PARES ! 0.75

CONTOL ! 1

FILLES DE MARES ALCOHÒLIQUES ! 2.9

RISC DE PARELLES DE SEXES OPOSATS ! NO SIGNIFICATIU

Alcohòlics: ! MAOB front no alcohòlics

Fills d'alcohòlics ! MAOB front fills de no alcohòlics

GEN A

Dos al·lells

(únicament dóna dos combinacions: els dos al·lells afectats o un de cada)

GEN B

Tres al·lells

(dóna moltes combinacions, sis de diferents)

ALCOHOL

ACETALDEHID

ACETAT

(ALCOHOL DEHIDROGENASSA)

(ALDEHID DEHIDROGENASSA)

H₂ = 0.6 ! 60%