

Progressos Recentes na Compreensão dos Factores de Risco Genéticos Subjacentes às Patologias Psiquiátricas

Em Fevereiro de 2013, foi publicado “online”, no “Lancet” ⁽¹⁾, o primeiro trabalho do “Psychiatric Genomics Consortium” que, desde a sua fundação em 2007, agrupa 60 instituições de 19 países e tem como principal objectivo efectuar meta-análises de estudos de associação ampla do genoma a patologias psiquiátricas. Trata-se de uma meta-análise (efectuado pelo “Cross Disorder Group” do “Psychiatric Genomics Consortium”) dos estudos da associação de marcadores genéticos comuns ou de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) à susceptibilidade a cinco patologias do foro psiquiátrico, clinicamente bem caracterizadas: a perturbação do espectro do autismo, o défice de atenção/hiperactividade, a perturbação bipolar, a perturbação depressiva *major* e a esquizofrenia.

O “Cross Disorder Group” analisou o catálogo de estudos de associação ampla do genoma (acrónimo anglo-saxónico GWAS) do “National Human Genome Research Institute” dos EUA, disponível em Setembro de 2012, para identificar todos os GWAS relativos a qualquer uma das cinco patologias psiquiátricas já referidas e efectuou uma meta-análise, que incluiu o genoma de 33.332 doentes e 27.888 controlos, todos de ascendência europeia, e permitiu identificar quatro “loci” de risco com ligações significativas e sobrepostas relativamente a todas essas cinco patologias: regiões dos cromossomas 3p21 e 10q24 e SNPs, em dois genes que codificam os componentes de canais que regulam o fluxo de cálcio nos neurónios (CACNA1C, ligado à perturbação bipolar e à esquizofrenia em estudos anteriores, e CACNB2) ⁽¹⁾.

De acordo com os especialistas, esta meta-análise proporciona a primeira evidência sólida de que factores de risco genéticos, isolados e agregados, são compartilha-

dos por patologias psiquiátricas com início na infância ou na idade adulta, o que representa um progresso significativo na compreensão dos factores de risco gené-



Foto de José Jorge Soares

ticos subjacentes a essas patologias. Para além disso, os resultados agora obtidos fazem pressupor que alterações da sinalização dos canais de cálcio poderão representar um mecanismo fundamental que contribui para uma ampla vulnerabilidade em termos de psicopatologia, podendo vir a constituir, futuramente, um potencial alvo terapêutico.

O “Cross Disorder Group” do PGC salienta que os seus resultados são comparáveis com os já obtidos no domínio de outras especialidades médicas. Por exemplo, os GWAS relativos às doenças auto-

imunes têm mostrado uma extensa sobreposição de variantes genéticas associadas a uma ampla variedade de doenças, incluindo a artrite reumatóide, a doença celíaca, a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistémico, a psoríase, a doença de Crohn e a diabetes tipo 1.

Num editorial que acompanhou a publicação do estudo, os Drs. Alessandro Serretti e Chiara Fabbri, ambos do Departamento de Ciências Biomédicas e Neuromotoras da Universidade de Bolonha, Itália, elogiam a qualidade do trabalho efectuado pelo “Cross Disorder Group” do PGC, consideram que “a principal contribuição inovadora do presente estudo é a combinação de análises qualitativas e quantitativas de características genéticas partilhadas associadas à vulnerabilidade a patologias psiquiátricas” e salientam também que o “desenho metodológico preciso” utilizado pelos investigadores reforça a fiabilidade dos resultados obtidos.

Trata-se assim, sem dúvida, de um progresso importante na compreensão dos factores de risco genéticos subjacentes às patologias psiquiátricas, que poderá vir a traduzir-se em novas abordagens a nível da terapêutica farmacológica.

Carlos Pina e Brito

BIBLIOGRAFIA

1. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013 Feb 27. pii: S0140-6736(12)62129-1. doi:10.1016/S0140-6736(12)62129-1. [Epub ahead of print]