Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

DIVERSITAT EN LA CONDUCTA HUMANA NORMAL I PATOLÒGICA: GENS, AMBIENT O AMBDÓS?

Cristina Higes Castillo

El grup de recerca SGR: *Gens i ambient en la comprensió de la diversitat de la conducta humana i de l'etiopatogènia de la malaltia mental*

***Fotografia**: La Dra. Lourdes Fañanás (dreta) amb alguns membres del seu equip investigador al laboratori del Departament de Biologia Animal de la Facultat de Biologia (UB)*

MEMBRES DEL GRUP

Dra. Bárbara Arias Sampériz
Dra. Araceli Rosa de la Cruz
Dr. Sergi Papiol
Dra. Mar Fatjó-Vilas
Dra. Ximena Goldberg
Silvia Alemany
Marina Mitjans
Aldo Cordova
Aldo Cordova
Claudia Prats
Anna María Valldeperas
María José Martín

Aquest grup de recerca es troba dins del Departament de Biologia Animal, concretament a la Unitat d'Antropologia, de la Facultat de Biologia de la UB, i el dirigeix la Dra. Lourdes Fañanás Saura, professora Titular de la Unitat d'Antropologia. Aquest grup pertany a l'Institut de Biomedicina de la UB (IBUB) i també forma part del Centre d'Investigació Biomèdica en Red de Salut Mental (CIBERSAM); entre els membres del grup hi ha doctors i investigadors pre-doctorals, que dirigeixen i desenvolupen, respectivament, diferents línies de treball.

Les línies de recerca d'aquest grup estan centrades en: i) la caracterització i estudi en població general de caràcters cognitius, de personalitat o psicopatològics d'interès en la variació de la conducta humana i, ii) la investigació de factors genètics, biològics i ambientals de risc per a esquizofrènia, depressió major i trastorn bipolar. Els seus estudis es duen a terme amb estreta col·laboració amb altres grups d'investigació de diverses institucions espanyoles i europees.

Entre les línies d'investigació s'inclouen: a) Identificació de factors genètics de risc en psicosis funcionals d'origen infanto-junvenil i autisme, b) Estudi de possibles endofenotips (són marcadors de trets estables independents de l'estat de la malaltia, heretables i que s'associen amb la malaltia mental a la població general) basats en dimensions psicopatològiques, neurocognició i neuroimatge en esquizofrènia i trastorn bipolar, c) Estudis sobre la interacció gen-ambient basats en població general, incloent models de bessons, i d) La farmacogenètica dels antidepressius, els antipsicòtics i eutimitzants.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

"Llavors, què és per a mi l'esquizofrènia? És fatiga i confusió, és intentar aïllar en cada experiència la part real de la irreal i, a vegades, no saber discernir on conflueixen els límits. És intentar pensar amb claredat mentre un laberint d'experiències tracta d'impedir-ho i sentint que els pensaments estan sent contínuament succionats del cap, fins al punt de sentir vergonya de parlar en públic. És saber que estàs sent contínuament "observada", que mai t'anirà bé a la vida perquè les lleis estan a la teva contra, i saber que la teva destrucció final mai està molt lluny." (citat en "Coping with Schizophrenia" Henry R. Rollin, 1980, p.162)

Alguns dels sentiments i experiències descrits per aquesta persona poden resultar relativament familiars per alguns de nosaltres; dificultats per pensar amb claredat, sentir confusió sobre la teva identitat i no estar segur de saber interpretar el què passa. Aquesta dificultat per discernir entre el què és real de l'irreal, entre el món intern i extern, i l'angoixa que això suposa, només són algunes de les característiques de l'esquizofrènia i d'altres trastorns mentals. Com veurem més endavant, l'esquizofrènia i, en altra mesura, el trastorn bipolar o la depressió major, són trastorns mentals greus, d'etiologia en gran part desconeguda, esdevenint grans reptes per a la investigació en neurociències.

El context "natural" de les funcions mentals a l'espècie humana

El desenvolupament del cervell humà és un procés altament dinàmic i organitzat, que depèn d'un programa genèticament establert que es desenvolupa durant el prorrogat període juvenil de la nostra espècie. Més del 50% dels nostres gens s'expressen en el teixit cerebral al llarg del desenvolupament prenatal i postnatal, i la seva expressió seguirà sent clau per a l'adaptació del nostre cervell als constants canvis i demandes de la vida adulta de l'individu. Degut a la nostra característica de primats altament socials, moltes de les funcions claus per aquesta adaptació i supervivència depenen de funcions mentals i cognitives que tenen a veure amb la comunicació social. Codificar i descodificar els missatges verbals i no verbals dels altres subjectes del grup social, endevinar les seves intencions i transmetre adequadament les pròpies, seran qualitats imprescindibles per a l'adaptació al medi i per a la supervivència de l'individu (L. Fañanás, 2003).

Els trastorns de l'espectre esquizofrènic, i en particular l'esquizofrènia, són síndromes caracteritzats per una particular alteració dels dominis mentals implicats en la comunicació; no només es troben alterats processos cognitius relacionats amb la comunicació verbal, sinó també un ampli rang de funcions que regulen les emocions i molts altres aspectes de la cognició social, que ens mantenen activament en contacte amb els altres i ens permeten viure

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

la vida de manera autònoma. En els trastorns afectius també existeix una profunda alteració de la regulació de les emocions, de les funcions biològiques de resposta a l'estrès i del contingut del pensament. És interessant fer un incís en que, en el cas de l'esquizofrènia, algunes d'aquestes funcions es manifesten subtilment alterades molt abans de l'emergència del quadre clínic agut, que portarà al subjecte a ser atès pel sistema de salut.

Per tot això, la investigació dels factors etiològics d'aquests trastorns s'hauria de realitzar en el context del neurodesenvolupament cerebral més primerenc, atenent tant a factors de vulnerabilitat genètica com a la presència de factors ambientals (prenatals, perinatals i infantils), només parcialment coneguts fins el moment.

Què és la ment?

Parlem de malalties mentals però, primer de tot, potser hauríem de reflexionar sobre què entenem per ment i què es el que ens fa diferent com a individus, creant una identitat específica i una auto-concepció de nosaltres mateixos.

Molts autors han intentat explicar què és aquest fenomen tant complex. Si ens centrem en la visió del neurocientífic Antonio Damasio, el concepte de ment estaria basat en una noció del subjecte psíquic com a propietari-manipulador en un món intern, on cada modalitat sensorial té les seves imatges: visual, olfactiva, gustativa i somatosensorial, que en el fons són pautes sensitivo-emocionals (Damasio, 2010).

En aquest anàlisi que fa Damasio sobre la ment, s'inclouen diversos factors i processos:

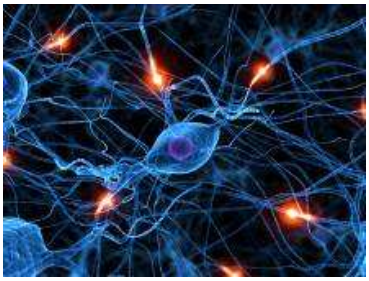


Fig.1 Xarxa neuronal

a) Les imatges són produïdes per circuits neurals.
b) Les imatges són sentides, produeixen sensació o són sensació.
c) Aquestes sensacions són sentides per un subjecte que "sent que són seves".
d) Són manipulades en un procés –controlat pel subjecte- que anomenem pensament.

La ment humana comença a formar-se en el moment en que el subjecte psíquic interactua amb el món extern, percep certs sistemes d'imatges (produïts per sistemes de xarxes neuronals en el sistema nerviós), i actua sobre aquestes imatges manipulant-les en processos de cognició i pensament. La ment també suposaria l'existència ja constituïda d'un subjecte psíquic.

Segons Damasio, i en relació a altres espècies, a l'ésser humà "el què varia és la forma en que la part més evolucionada del nostre cervell, el còrtex, rep emocions i les converteix en sentiments, que lluny de ser un luxe, juguen un paper essencial per a la cohesió social i per a la supervivència de l'espècie" (Damasio, 2010).

Què és la malaltia mental?

Segons el "*Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals*" (APA, 2007), un trastorn mental es defineix com un síndrome o patró comportamental o psicològic de significació

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

clínica, que apareix associat a un malestar (com dolor), a una discapacitat o a un risc significativament augmentat de morir o de patir dolor, discapacitat o pèrdua de llibertat. A més, aquest síndrome o patró no pot ser merament una resposta culturalment acceptada a un esdeveniment particular (com la mort d'una persona propera). La seva causa ha de ser considerada com la manifestació individual d'una disfunció comportamental, psicològica o biològica. Ni el comportament desviat (per ex. polític o religiós), ni els conflictes entre l'individu i la societat són trastorns mentals, a no ser que la desviació o el conflicte siguin símptomes d'una disfunció. La classificació dels trastorns mentals no classifica a les persones, sinó els trastorns que aquestes pateixen.

Aquest manual és el més utilitzat per agrupar els diferents trastorns mentals. El diagnòstic d'un trastorn es realitza en funció dels símptomes i signes observats per part de l'especialista.

Com està afectant al món?

Tots tenim probabilitat de patir una malaltia mental en un futur; la OMS calcula que 1 de cada 4 persones, o sigui, el 25% de la població tindrà un trastorn mental al llarg de la seva vida. D'aquesta manera, 450 milions de persones en tot el món es veuen afectades per una malaltia mental que dificulta intensament la seva vida, tant les seves relacions socials com personals.

Concretament a la Unió Europea s'estima que 164,8 milions de persones, dels 510 milions que formen el total de població de la UE, han patit algun trastorn mental en els últims 12 mesos, segons un estudi publicat al 2011 (Wittchen et al., 2010) (Fig.2).

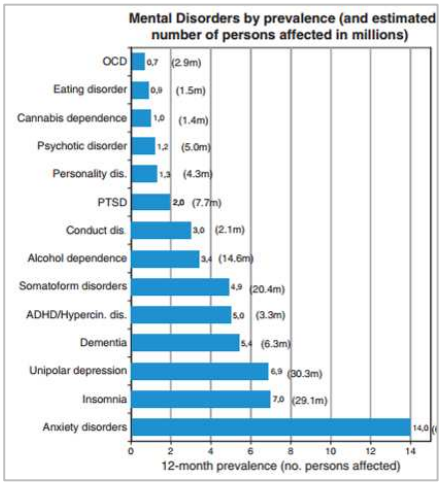


Fig.2 Prevalença malalties mentals (estimació del nombre de persones afectades en milions)

Les malalties mentals suposen el 40% de les malalties cròniques i la major causa d'anys de vida perduts per discapacitat (AVD o *Years Lost due to Disability*) (Fig.3). S'espera que en el 2020 la depressió sigui la primera causa de malaltia als països desenvolupats. Segons "*L'Estratègia en Salut Mental del Sistema Nacional de Salut*", entre el 2,5 i el 3% de la població adulta té un trastorn mental greu, el que suposa més d'un milió de persones en el nostre país. També es confirma que la major taxa de prevalença es troba entre els 18 i 24 anys d'edat (10,1%).

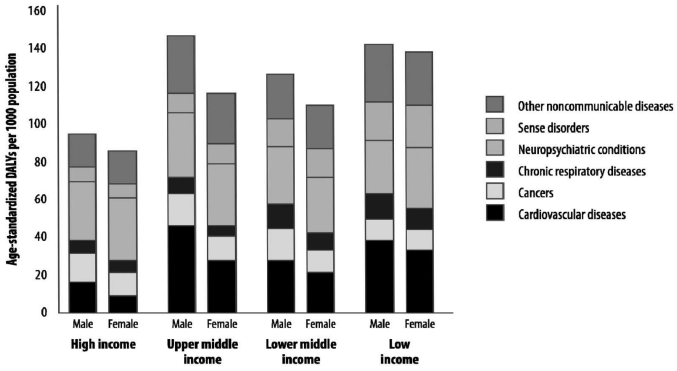


Fig.3 AVD o DALYs per grups de malalties per a l'any 2004. Les malalties mentals estan representades pel 3er rectangle gris, i es pot observar com, als països amb major renta per càpita (high income), representen el major nombre d'anys viscuts amb discapacitat

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

PSICOSIS FUNCIONALS I TRASTORNS DE L'ESPECTRE

La psicosi és un fenomen mental subjectiu influenciat pels patrons culturals i biogràfics en els quals s'ha desenvolupat la vida de la persona que l'experimenta.

En aquest estat, les persones atribueixen un nou significat als objectes de la seva realitat externa i interna, fins a configurar, en la majoria dels casos, un quadre delirant. Aquesta alteració es produeix quan la disregulació en la neurotransmissió de dopamina porta a una interpretació errònia d'estímuls que, per la seva naturalesa, serien neutres o irrellevants per a la majoria de les persones; aquesta nova interpretació no està lliure d'un contingut o significat emocional de càstig o recompensa, per tant, l'experiència psicòtica constitueix no només una vivència de gran raresa, sinó també de gran patiment per part de la persona afectada. Durant aquest estat, les persones són incapaces d'atribuir aquests símptomes a una condició patològica, de manera que no tenen consciència de malaltia. Com ja s'ha comentat, la correlació neurobiològica d'aquest fenomen és la disfunció de les vies dopaminèrgiques del cervell, probablement com a resultat final d'altres disregulaciones subjacents en altres sistemes de neurotransmissió, com el glutamatèrgic (entre d'altres).

És molt important remarcar que aquest estat mental pot presentar-se dins de diferents diagnòstics de malaltia mental, esdevenint, per tant, un procés trans-nosològic i relativament no-específic, és a dir, un estat que podem observar en diferents diagnòstics categorials de malaltia mental (segons el DSM-IV-TR), però també en altres patologies no psiquiàtriques (demències, intoxicacions per drogues, etc) (Peralta i Cuesta, 2008). Aquests símptomes, dins dels quals poden arribar a diferenciar-se les al·lucinacions i els deliris, acostumen a ser característics i molt freqüents en els pacients amb esquizofrènia, però també poden ser observats durant algunes fases o moments evolutius dels pacients amb trastorn bipolar, així com en pacients amb greus episodis depressius.

També és important assenyalar, com es comentarà àmpliament a continuació, que, quan s'investiga en la població general, la presència d'alguns trets o símptomes psicòtics atenuats i molt subtils també poden ser detectats com experiències psicòtiques transitòries en individus sans.

Què són els símptomes psicòtics atenuats?

Els símptomes psicòtics atenuats són signes i símptomes que no arriben a manifestar-se a nivell clínic. Es tracta d'un conjunt d'experiències psicòtiques lleus, que poden estar presents a la població general i que, generalment, no causen discapacitat ni alteracions de la vida quotidiana del subjecte. Aquestes experiències psicòtiques no s'han de considerar com un conjunt homogeni de símptomes, sinó més aviat com un agregat d'experiències, entre les quals s'engloben el pensament màgic, la ideació paranoide o les experiències perceptives estranyes (com al·lucinacions). La major part de les experiències són de caràcter transitori i discontinu, encara que en alguns subjectes poden persistir o evolucionar de forma negativa amb el temps; i, moltes vegades, van associades al consum de drogues com el cànnabis, entre d'altres.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Alguns estudis han demostrat que les experiències psicòtiques són un fenomen comú i transitori a l'adolescència (probablement lligades als processos de maduració i de desenvolupament propis d'aquesta edat) que no s'associen, necessàriament, amb la presència de psicopatologia o risc de psicosi posterior, i que, en la majoria dels casos, desapareixeran a l'edat adulta. La prevalença mitja d'aquestes experiències psicòtiques es trobaria en un rang del 5%-16% de la població (depenent de la seva definició més o menys restrictiva), segons estudis fets al 2008 (van Os et al., 2008).

Esquizofrènia

Contràriament a la creença popular, l'esquizofrènia no és tenir una personalitat dividida, sinó que és un trastorn cerebral crònic i greu, que es caracteritza per la pèrdua de contacte amb la realitat (psicosis), al·lucinacions (usualment escoltar veus), una ferma convicció en falses creences (deliris), pensament anormal, un rang restringit d'emocions (embotament afectiu), un comportament desorganitzat i inapropiat, i una disminució de la motivació.

L'esquizofrènia és un trastorn mental que es caracteritza per pertorbacions en el control i processament del pensament, l'atenció, la volició (facultat de seleccionar objectius i actuar en conseqüència) i la cognició, donant lloc a un comportament i un llenguatge desorganitzats, amb presència d'al·lucinacions, deliris i pèrdua d'introspecció. Altres símptomes són l'expressió emocional inadequada, l'activitat motora extravagant, el retraïment i el funcionament disminuït. El trastorn generalment comença al final de l'adolescència o a l'inici de l'edat adulta, i en alguns malalts pot seguir un curs crònic (Hirsch S.R, Weinberger, et al., 2003).

Els símptomes es poden incloure dins de dues categories. Els **símptomes positius**, on trobem els deliris, al·lucinacions, parlar desorganitzat i conducta globalment desorganitzada, i els **símptomes negatius,** on trobem una disminució de l'expressió emocional, pobresa verbal, dificultats per iniciar un comportament dirigit a un objecte i alteració de la memòria. Els tractaments actuals es centren en eliminar els símptomes de la malaltia, i inclouen tant medicaments antipsicòtics com tractaments psicosocials.

A Espanya la pateixen unes 400.000 persones i es creu que moltes altres estan sense diagnosticar. La incidència és d'uns 2-4 casos per 10.000 habitants per any. Actualment existeixen diverses associacions on malalts, familiars i amics poden anar per trobar més comprensió i menys estigmatització respecte el trastorn que pateixen. Com a exemple, està l'associació internacional *World Fellowship for Schizophrenia and Allied Disorders* (WFSAD), que es va formar a l'any 1982 i pretén reduir les pors, els estigmes, la discriminació i l'abús que acompanya als afectats per aquest trastorn, augmentant el coneixement i la comprensió d'aquestes malalties. A Catalunya existeixen diverses associacions, amb gran activitat social i preocupació per a la divulgació científica de la investigació d'aquestes malalties, entre elles estan l'AMMFEINA Salut Mental Catalunya i l'Associació Catalana de Familiars i Malalts d'Esquizofrènia (ACFAMES) (*més informació al final de l'article*).

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Anomalies a nivell estructural i bioquímic

A nivell d'estructura cerebral, si comparem el cervell d'un individu sa amb el d'un individu afectat, es poden apreciar certes anomalies; el **còrtex prefrontal** té un espessor menor en un individu afectat i presenta menys activitat. El còrtex prefrontal ocupa quasi el 30% de tot el còrtex i té connexions amb les altres àrees corticals, així com amb àrees subcorticals com el sistema límbic (controla les emocions i la cognició), i amb els ganglis basals (intervenen en el control dels moviments). Per tant, les persones amb aquest trastorn que denominem esquizofrènia presenten, en el seu conjunt, el còrtex prefrontal anormalment reduït o hipofuncional, junt als dèficits observats en la cognició, emocions i/o relacions socials que hem comentat prèviament.

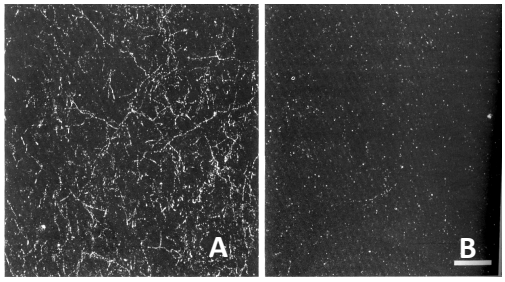
Fig.4 La RM (Ressonància Magnètica) de l'esquerra evidencia la hipertrofia ventricular en el cervell d'una persona amb esquizofrènia en comparació amb el d'una persona sana (dreta)

Per altra banda també s'ha observat que els **ventricles cerebrals** (Fig.4) de les persones amb esquizofrènia són més grans del que esperaríem. Aquesta hipertrofia ventricular s'ha relacionat amb la menor densitat i espessor de matèria gris descrita en algunes zones del còrtex prefrontal d'aquests pacients, i ha estat atribuïda per alguns autors a un problema del neurodesenvolupament que alteraria la migració neuronal.

Si ens fixem en les teories neuroquímiques, ja des dels anys 50 o 60 del segle XX, es coneix l'existència d'un complex desequilibri en els nivells de **dopamina** de les diverses àrees del cervell de les persones afectades per aquest trastorn. La dopamina és un neurotransmissor del sistema nerviós central relacionat amb les funcions motrius, les emocions i el sentiment de plaer. En primer lloc, pot haver-hi un excés d'activitat de la dopamina a l'anomenat sistema mesolímbic (una part subcortical del cervell que intervé en la cognició i en l'emoció), que causa els "símptomes positius" de l'esquizofrènia. Per altra banda, pot haver-hi un nivell inusualment baix d'activitat dopaminèrgica a la zona prefrontal del cervell (Fig.5), que intervé en l'atenció, la motivació i la organització de la conducta, i que podria ser responsable dels "símptomes negatius" d'aquests malalts.

Aquestes anomalies, tant a nivell estructural com a nivell neuroquímic del cervell d'aquestes persones, poden ser degudes a factors genètics, però també podrien ser la conseqüència d'agressions ambientals en el cervell del fetus, del nadó, de l'infant o de l'adolescent. La llarga duració postnatal del desenvolupament cerebral, a la nostra espècie, dóna lloc a un llarg període de "vulnerabilitat cerebral" on poden actuar factors ambientals de molt diversa naturalesa.

Fig.5 La imatge de la dreta mostra dues fotomicrografies de talls histològics; on la imatge A correspon a una persona sana, i es pot veure una xarxa d'axons dopaminèrgics, en el còrtex prefrontal, més densa en comparació amb la imatge B, que correspon a una persona amb esquizofrènia



Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Causes de l'esquizofrènia

Aquest trastorn mental presenta grans influències a nivell biològic, però acostuma a ser l'estrès ambiental el que desencadena l'aparició d'aquest, depenent de la vulnerabilitat de la persona. Des d'una perspectiva biològica, podem fer estudis amb famílies i amb bessons per veure la influència dels **factors genètics** en la malaltia. Els estudis amb famílies i bessons han posat de manifest que l'esquizofrènia té un component hereditari important, amb una heretabilitat (proporció de variància fenotípica total deguda a variabilitat genètica) entre el 60-80%, un valor bastant elevat.

La prevalença (proporció d'individus d'una població que presenten la mateixa malaltia en un moment determinat) d'aquest trastorn, varia depenent del nombre de gens compartits amb una persona afectada; arribant al 10-12% en familiars de primer grau i al 50% en el cas de bessons monozigòtics (Fig.6).

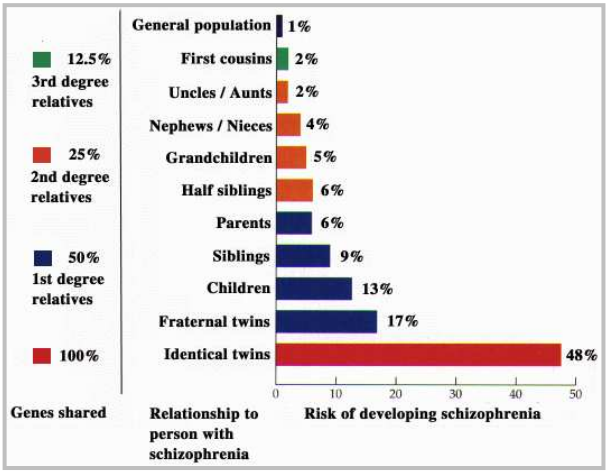
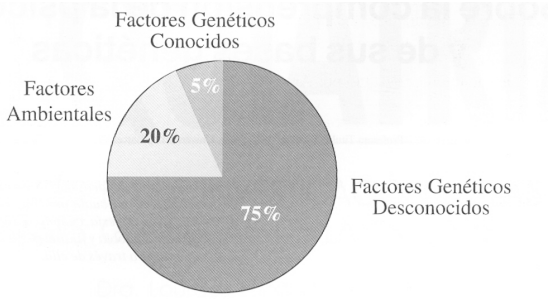


Fig.6 Risc promig de patir esquizofrènia al llarg de la vida segons el % de gens compartits amb un persona afectada (Gottesman, I. et al. (1991))

Degut a l'elevada càrrega genètica que sembla mostrar aquest trastorn, s'ha fet molta recerca durant aquests últims anys per identificar el gen de l'esquizofrènia, i la conclusió a la que s'ha arribat és que és una malaltia poligènica amb múltiples gens, que condicionen o augmenten el risc de patir-la mitjançant mecanismes molt complexes d'interacció entre ells i amb l'ambient. Els estudis epidemiològics han corroborat l'existència de diferents **factors de risc d'origen ambiental** implicats en l'etiologia de l'esquizofrènia (Fig.7). Aquests inclouen tant factors biològics com psicosocials que poden actuar durant el període prenatal, perinatal, durant l'adolescència o a l'inici de l'edat adulta. Tots ells es podrien dividir en dos grups: factors ambientals que *predisposen* a la malaltia, majoritàriament prenatals o perinatals, i factors *precipitants* de la malaltia, que actuarien en períodes posteriors o durant l'edat adulta.

Fig.7 Contribució dels factors genètics i ambientals en l'expressió de la variabilitat fenotípica poblacional de l'esquizofrènia



Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Trastorn bipolar

En el trastorn bipolar, també conegut com "psicosis maníaco-depresiva", l'individu alterna entre episodis de profunda depressió i episodis d'eufòria extrema. En alguns casos, el cicle entre episodis depressius i maníacs és molt ràpid, amb només un breu període eutímic (estat d'ànim normal) entre ambdós. Aquest trastorn afecta a més del 2% de la població, igual a homes que a dones, i afecta més als membres d'una mateixa família.

Les persones afectades mostren, durant l'**episodi maníac**, una energia desmesurada, entusiasme i eufòria, parlen sense parar, canvien ràpidament d'una activitat a una altra, no senten necessitat de dormir i poden fer plans desproporcionats i/o despeses econòmiques enormes sense importar-los la viabilitat d'aquests. Durant aquests episodis els pacients poden experimentar símptomes al·lucinatoris o delirants, pel que es diria que presenten símptomes psicòtics.

Segons els criteris actuals per al diagnòstic (DSM-IV-TR), hi ha dos tipus de trastorn bipolar. El **trastorn bipolar de tipus I** es caracteritza per episodis maníacs (amb o sense episodis de depressió major) i es produeix en un 1% de la població, amb la mateixa incidència tant en homes com en dones. Per altra banda, el **trastorn bipolar de tipus II** es caracteritza per hipomania, una forma més lleu de mania, amb absència d'episodis maníacs greus i associada a episodis de depressió major. Aquest tipus afecta a un 0,6% de la població.

El trastorn bipolar pot tractar-se amb diversos medicaments eutimitzants o estabilitzadors de l'estat d'ànim (com les sals de liti), millorant molt el pronòstic del pacient.

Causes del trastorn bipolar

Els estudis amb famílies han demostrat que els familiars més directes (pares, fills i germans) de persones amb trastorn bipolar, són unes 6-10 vegades més propensos a patir un trastorn bipolar o trastorns depressius, en comparació amb la població general. També, les taxes de concordança entre bessons monozigòtics oscil·len entre el 50 i el 100% en els últims estudis; per tant, això evidencia que aquest trastorn té un **component genètic** bastant important. Segons un estudi publicat al 2010 (Lichtenstein P, et al., 2009), l'esquizofrènia i el trastorn bipolar compartirien un percentatge elevat de gens (quasi el 50%) que predisposen a patir aquests trastorns. És important remarcar que una proporció de factors ambientals de risc també és compartida, encara que no arribaria al 10%, observant doncs que és molt major la proporció de factors ambientals de risc propis (Fig.8).

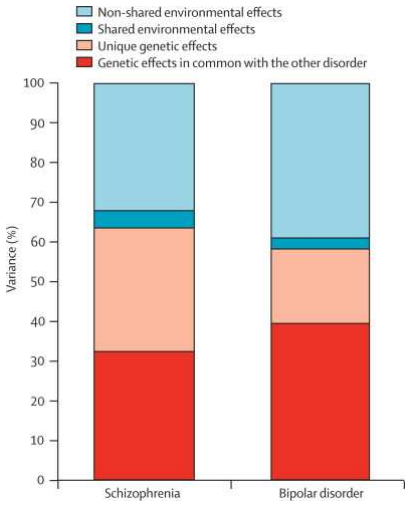


Fig.8 Variància produïda per factors genètics, factors ambientals (compartits/ no compartits) en esquizofrènia i trastorn bipolar

En aquest trastorn també s'han descrit **anomalies** a nivell cerebral i bioquímic; es creu que la norepinefrina i la serotonina són dos neurotransmissors que juguen un paper important en els trastorns afectius. També s'ha observat un deteriorament del còrtex prefrontal en individus amb

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

trastorn bipolar, que està relacionat amb anomalies en el metabolisme en aquesta part del cervell (Fig.9).

A part de la predisposició genètica a patir aquest trastorn, hi ha altres **factors ambientals** que poden desencadenar la seva aparició; situacions estressants viscudes a la infantesa (com abusos o desatenció en els primers anys de vida), consum d'alcohol i altres substàncies, juntament amb esdeveniments emocionalment rellevants que poden passar al llarg de la vida, poden ser factors clau per l'aparició d'aquest trastorn.

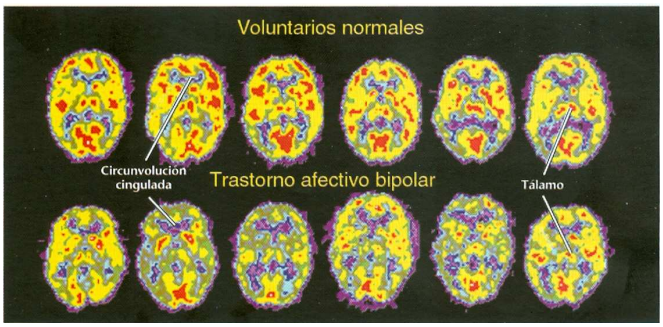


Fig.9 La imatge mostra l'estudi per TEP (Tomografia per Emissió de Positrons) en sis subjectes control i uns altres sis amb trastorn bipolar. S'observa una disminució en el ritme metabòlic relatiu de la circumvolució cingulada i el tàlem en els subjectes amb trastorn bipolar

Depressió major

La depressió major és el trastorn afectiu més comú i afecta al 5% de la població cada any. Els principals símptomes són un descens en l'estat d'ànim i una disminució de l'interès o el sentit del plaer en totes les activitats. Per a realitzar un diagnòstic de depressió major els símptomes s'han de manifestar diàriament durant un període mínim de dues setmanes, i no han d'estar relacionats amb altres processos biogràfics, com la pèrdua d'un ésser proper. La prevalença de la depressió oscil·la entre el 2,5 i 5,5% en homes i entre el 6 i 11,8% en dones, podem veure que afecta unes dues vegades més a les dones que als homes.

La depressió afecta globalment a la persona i incideix sobre múltiples dominis, causant profundes alteracions emocionals, com l'anhedonia, on es perd la capacitat d'experimentar plaer en qualsevol activitat quotidiana, i la tristesa; diversos sistemes de regulació es troben afectats a la depressió, produint freqüentment pèrdua de la gana, trastorns de la son, fatiga, pèrdua d'energia i de desig sexual, entre d'altres. També apareixen símptomes cognitius, que consisteixen en pensaments negatius sobre la pròpia persona, culpabilitat, desesperació, baixa motivació, fins i tot es pot arribar a pensar en el suïcidi. Tot això ho podem trobar en un episodi de depressió major.

La depressió major també pot presentar comorbiditat amb altres trastorns, com per exemple amb l'ansietat (que es pot presentar en un 70% dels pacients amb depressió) i amb el trastorn de consum de substàncies. En alguns malalts es presenten símptomes delirants, habitualment de ruïna o malaltia somàtica.

Tant a l'esquizofrènia com al trastorn bipolar i a la depressió major, és molt habitual que les persones no reconeguin el seu estat de malaltia, negant-la i fent molt complicat el seu tractament. Els especialistes denominen a aquest fenomen falta de consciència de malaltia o falta de "*insight*".

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Causes de la depressió

A nivell bioquímic, s'ha vist que existeix un dèficit funcional que afecta a dos sistemes de neurotransmissors: el de la serotonina i el de la noradrenalina. El dèficit en l'alliberació dels neurotransmissors (Fig.10) es regula incrementant la densitat de receptors postsinàptics (sensibilització) per compensar el dèficit de neurotransmissors en la sinapsis. El dèficit de cadascun d'aquests neurotransmissors pot portar a diferents símptomes; en el cas de deficiència en serotonina es relaciona amb una major ansietat, pànic, fòbia, baixada d'ànim i obsessions. Per altra banda, una deficiència en noradrenalina, pot portar a dificultats d'atenció, problemes de concentració, dèficits de memòria al treball, estat d'ànim deprimit i fatiga.

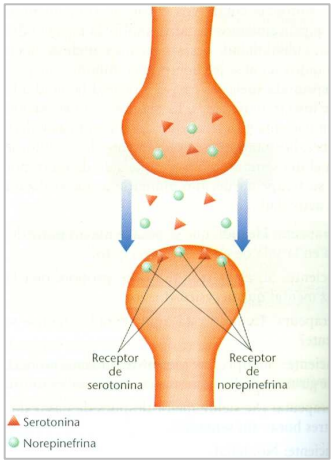


Fig.10 Els receptors neuronals de norepinefrina i serotonina no funcionen adequadament en les persones amb depressió, com a conseqüència la norepinefrina i serotonina formades no poden acoplar-se als receptors de les neurones postsinàptiques. (Atkinson&Hilgard's, "Introducción a la Psicología",14ªed.)

Què suposa per a la societat i per a les persones afectades la malaltia mental?

Segons la OMS, una de cada quatre persones patirà una malaltia mental al llarg de la seva vida, esdevenint a l'actualitat la causa del 40% de patologies cròniques i del 30% de la discapacitat que es produeix al nostre país (*World Health Organization*). Aquestes dades evidencien el gran impacte que presenten les malalties mentals actualment.

En primer lloc, les malalties mentals suposen un patiment "ocult" amb el qual les persones afectades han de conviure, en el dia a dia, tant en la seva vida social, professional com personal. Patir una malaltia mental suposa una pèrdua de productivitat evident, una major dificultat d'integració social, de recerca d'oportunitats laborals i de risc de patir discriminació o prejudicis socials. Per això s'han promogut diverses campanyes de sensibilització, com la de l'Associació Catalana de Lluita contra l'Estigma en Salut Mental, "*Obertament",* a Catalunya; aquestes campanyes estan encaminades a donar a conèixer millor què són les malalties mentals, promoure la participació social, disminuir la discriminació, i així ajudar a aquestes persones afectades a tenir una millor integració social i a trencar una mica el seu silenci.

El risc de mortalitat també es veu incrementat al patir alguna d'aquestes malalties mentals. Per exemple, la taxa de mortalitat per suïcidi d'una persona amb esquizofrènia és 9 vegades major que la de la població general, i en una persona amb trastorns afectius greus, com la depressió major, el risc de suïcidi és fins a 21 vegades major. A més, els trastorns mentals augmenten el risc de patir altres malalties (comorbiditat), tant de l'esfera mental com de la

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

somàtica. Com a exemple, un pacient amb esquizofrènia pot presentar diferents trastorns simultanis, com abús de substàncies, depressió, trastorn obsessiu o ansietat.

Per altra banda, patir una malaltia mental greu suposa una despesa econòmica important per a la societat; al ser malalties cròniques que poden perdurar al llarg de la vida, suposen un continu tractament amb psicofàrmacs o psicoteràpia per als malalts, que també acostumen a necessitar períodes d'hospitalització.

Altres costos més indirectes serien els causats per les baixes laborals. En aquest sentit s'ha posat de manifest que la depressió constitueix la segona causa de discapacitat laboral a Espanya.

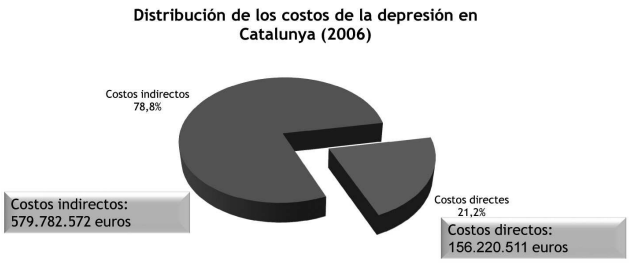


Fig.11 Cost de la depressió a Catalunya per a l'any 2006

Què fan les neurociències?

Les neurociències són un conjunt de disciplines que estudien el desenvolupament, estructura, funcionament i patologia del sistema nerviós. Engloben diferents nivells d'anàlisi, que van des del molecular fins al conductual i cognitiu. Entre els objectius de les neurociències estan entendre com funciona i s'organitza el sistema nerviós, especialment el cervell; veure com l'activitat cerebral es reflexa en la conducta i trobar alternatives per prevenir i curar malalties neurològiques i psiquiàtriques. A partir dels estudis amb neurociències s'ha vist que semblaria existir una relació emergent entre la variació genètica i el desenvolupament de circuits neuronals que regulen el procés cognitiu i el comportament.

Si bé les malalties mentals no es caracteritzen pel component neurodegeneratiu, propi d'algunes malalties neurològiques com les demències, les manifestacions comportamentals i cognitives, presents a la malaltia mental, podrien ser estats tardans de processos ja iniciats durant el desenvolupament cerebral. Si la genètica i les neurociències poguessin aportar una detecció precoç i específica abans que comencés el trastorn, les malalties podrien ser redefinides fent que el tractament precoç en lloc de ser pal·liatiu fos preventiu.

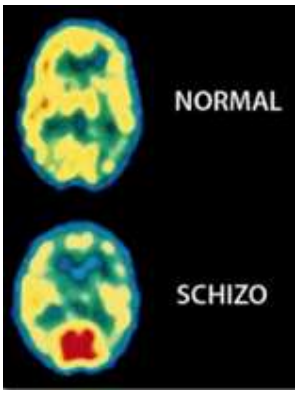
La genètica i les neurociències posseeixen les eines per transformar el diagnòstic i el tractament dels trastorns mentals. Per a fer-ho possible, primer s'hauria de replantejar que els trastorns mentals són alteracions dels circuits cerebrals, probablement causats per processos durant el desenvolupament, resultat d'una interacció complexa entre els gens i l'ambient.

Estudis de malalties genèticament complexes

La complexitat i heterogeneïtat clínica de les malalties mentals més greus ha constituït una limitació metodològica enorme a l'hora de definir fenotips clínics d'interès en investigació bàsica. El fenotip és qualsevol característica o tret observable d'un organisme, com la seva morfologia, fisiologia o comportament. Sintèticament, és l'expressió del genotip en funció d'un determinat ambient.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Per a intentar millorar la recerca d'aquestes bases genètiques van aparèixer els estudis amb **endofenotips** o fenotips intermitjos. La identificació de caràcters biològics amb característiques endofenotípiques en els familiars sans de pacients, va obrir una nova línia de recerca de gens relacionats amb l'esquizofrènia o el trastorn bipolar. Els endofenotips representarien mesures neurobiològiques relacionades més directament amb les bases genètiques i moleculars de la malaltia i, per tant, estarien determinades per un nombre menor de gens respecte al complex fenotip clínic de la malaltia; ja que aquest presenta més complexitat d'interaccions genètiques i ambientals, fent més difícil només la recerca de les bases genètiques del trastorn. A més, utilitzar tècniques de neuroimatge cerebral com ***MRI*** (ressonància magnètica nuclear), ***fMRI*** (ressonància magnètica nuclear i funcional) o ***TEP*** (tomografia per emissió de positrons) (Fig.12) ha permès analitzar la morfologia i funcionalitat del cervell amb un mètode objectiu d'una forma més sistemàtica, convertint els potencials endofenotips basats en tècniques de neuroimatge en una de les eines més prometedores en la recerca de les bases etiopatogèniques de les psicosis funcionals.



Analitzant els endofenotips per neuroimatge estructural podem veure que es troben diverses regions alterades que presenten una elevada heretabilitat, és a dir, una part important de la variabilitat observada en aquestes estructures es pot explicar per factors genètics.

Fig 12. La TEP de la figura mostra les diferències metabòliques entre el còrtex prefrontal d'un individu amb esquizofrènia i les mateixes zones del cervell d'un subjecte normal

Conclusions

La dicotomia *nature-nurture* o gens-ambient, obre una nova perspectiva en la qual el perfil genètic d'un individu podria constituir un element en contínua interacció amb l'ambient, que podria determinar tant l'exposició diferencial de la persona a factors de risc ambiental per a la malaltia mental (correlació gen-ambient), com els complexes processos d'interacció gens-ambient (GxE). Aquesta interacció faria referència a la nostra sensibilitat genètica per determinats factors ambientals. Això suposaria que determinats *genotips de risc* tindrien una major probabilitat de patir un trastorn mental comparat amb altres *genotips de no-risc*, davant de la mateixa exposició a un factor de risc ambiental.

La comprensió de les complexes interaccions entre gens-ambient podrà conduir a una millor comprensió d'alguns aspectes neurobiològics i fisiopatològics que tenen lloc al cervell dels pacients, i així poder avançar en la investigació sobre l'etiologia de les malalties mentals. També la investigació en models animals i l'aplicació de la neuroimatge funcional en aquest tipus d'estudis funcionals podran aportar, en un futur, un millor coneixement dels trastorns mentals.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Bibliografia

- APA (Asociación Americana de Psiquiatría) (2007). *DSM-IV-R Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos mentales* (IV edición Revisada).

- Arias B., Fatjo-Vilas M., Papiol S., Rosa A., Alemany S., Goldberg X, Vilahur, N, Fañanás, L. (2009). *Towards the understanding of the genetic complexity of functional psychoses*. Eur. J. Psychiat. Vol 23 Supl. 49-55.

- Cuesta, M.J., Peralta, V., (2008). *Current psychopathological issues in psychosis: towards a phenome-wide scanning approach*. Schizophrenia bulletin 34, 587-590.

- Damasio A. (2010). *Y el cerebro creó al hombre*. Ed. Destino.

- Fañanás, L. (2003) *Hacia un entendimiento genético-ambiental de la salud mental*. En, Avances Neurocientíficos y realidad clínica. Ed. Fundación Cerebro y Mente, Madrid. (Cap I. pag 25-44)

- Hirsch S.R, Weinberger D.R. (2003) *Schizophrenia.* Ed. Blackwell Publishing, 2nd edition, ISBN-10: 0632063882

- Lichtenstein, P., B. H. Yip, et al. (2009). *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study.* Lancet 373(9659): 234-9

- Van Os, J., Rutten, B.P., and Poulton, R. (2008) *Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions*. Schizophr. Bull. 34, 1066–1082.

- Wittchen, H. U., F. Jacobi, et al. (2010) *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010.* Eur Neuropsychopharmacol 21(9): 655-79.

- World Health Organization. (2005) *Mental Health: facing the challenges, building solutions.* ISBN: 92 - 890 - 1377 - X.

Algunes referències d'interès per a familiars d'afectats:

ACFAMES: *Associació Catalana de Familiars i Malalts d´Esquizofrènia* (www.acfames.org)

Direcció: C/ Topazi, 29 1R 1ª. CP 08012. Barcelona.

Telèfon: 93 217 46 61. E-mail: acfames@hotmail.com

AFAMMCA: *Associació de Familiars de Malalts Mentals de Catalunya* (www.afammca.org)

FECAFAMM: *Federació Catalana d'Associacions de Familiars i Persones amb Problemes de Salut Mental* (www.fecafamm.org)

Fundació Malalts Mentals de Catalunya: (www.fundaciomalaltsmentals.org)

CIBERSAM: *Centre d'Investigació Biomèdica en Red de Salut Mental* (http://www.cibersam.es/cibersam)

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

L'esforç en la investigació de la malaltia mental: Una mirada a nivell nacional i internacional

La constitució del Centre d'Investigació Biomèdica en Red de Salut Mental (CIBERSAM) a l'any 2008, ha suposat un dels principals motors de la investigació bàsica i clínica en Psiquiatria a Espanya en els últims anys. Està format per 25 grups d'investigació, entre els quals es troba el dirigit per la Dra. Lourdes Fañanás; aquests grups provenen de 8 comunitats autònomes diferents, i van ésser seleccionats entre els més productius del país; el CIBERSAM focalitza la seva investigació, fonamentalment, en l'estudi de les bases fisiopatològiques i etiològiques de la depressió, l'esquizofrènia i el trastorn bipolar, així com en la innovació terapèutica dels mateixos. La seva missió consisteix en aportar respostes i solucions que permetin conèixer millor l'etiologia dels trastorns mentals, millorant la promoció de la salut mental, la prevenció i els tractaments actuals; aconseguint, d'aquesta manera, millorar la qualitat de vida de les persones.

A més, amb l'objectiu d'integrar i coordinar la investigació en salut mental que fan des del CIBERSAM amb la resta de països de la UE, han acceptat el repte de realitzar la "*Fulla de Ruta de la investigació en Salut Mental en Europa*", participant amb projectes i investigadors d'arreu d'Europa. Alguns dels 14 centres que formen part d'aquest programa són els següents:

- The Institute of Psychiatry (King's College London, UK): és l'institut més gran d'Europa dedicat a la recerca i tractament de les malalties mentals.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM, France): és un centre de recerca nacional pública, format per diverses unitats dedicades a la recerca mèdica per tota França.
- Maastricht University Medical Centre (MUMC, Holland): estudien la integració de les àrees de recerca clíniques i no clíniques en la salut mental, combinant perspectives epidemiològiques, psiquiàtriques, psicològiques i biològiques en la recerca de la salut mental.
- Nordic School of Public Health (NHV): fundat pels governs dels 5 països nòrdics (Dinamarca, Finlàndia, Islàndia, Noruega i Suècia). Fan recerca en salut pública, amb rellevància en salut mental.
- University of Cambridge (UCAM): dins està el BCNI (Behavioural & Clinical Neuroscience Institute), format per un grup de neurocientífics interdisciplinaris que treballen junts per entendre les bases cognitives, comportamentals i neurobiològiques dels trastorns mentals. També fan recerca amb tècniques de neuroimatge.
- Karolinska Institutet: és la institució universitària d'alta educació en medicina i neurociències més gran del món, a Estocolm (Suècia).
- National Institute of Mental Health (NIMH): la seva missió és reduir la càrrega de les malalties mentals i els trastorns del comportament a través de la investigació de la ment, el cervell i el comportament. Es troba a USA.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

ALGUNS ARTICLES I PROJECTES DEL GRUP

Actualment la línia de recerca de la Dra. Lourdes Fañanás i del seu grup està centrada en la comprensió dels mecanismes genètics-ambientals del comportament humà i en la identificació de factors de risc biològic, genètic i ambientals relacionats amb les malalties mentals més greus. Aquests estudis han estat orientats cap a l'esquizofrènia, el trastorn bipolar i la depressió major, amb estreta col·laboració amb diferents grups de recerca nacionals i internacionals. Fruit d'aquesta recerca han estat publicats nombrosos articles en revistes internacionals i nacionals, així com articles i monogràfics més divulgatius.

Algunes publicacions recents:

- **Alemany s. Arias B, Aguilera M**, Villa E , Moya J., Ibañez MI, Vossen H, Gastó C, Ortet g., **Fañanas, L**. **2011**. *Childhood abuse and BDNF-Val66Met polymorphism:evidence for gene-environment interaction of the development of adult psychosis-lik experiences*. **The Bristish Journal f Psychiatry 199:38-42.**

- **Fatjó-Vilas M**, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Monté GC, Gomar JJ, Sarró S, Ortiz-Gil J, Aguirre C, Landín-Romero R, Guerrero-Pedraza A, **Papiol S,** Blanch J,McKenna PJ, **Fañanás L**. **2012.** *Effect of the interleukin-1β gene on dorsolateral prefrontal cortex function in schizophrenia: a genetic neuroimaging study.* **Biological Psychiatry. 72(9):758-765.**

- **Mitjans M**, Gastó C, Catalán R, **Fañanás L, Arias B**. **2012**. *Genetic variability in the endocannabinoid system and 12-week clinical response to citalopram treatment: the role of the CNR1, CNR2 and FAAH genes.* **Journal of Psychopharmacology**. **26 (10):1391-1398).**

- **Goldberg X, Alemany S, Fatjó-Vilas M,** González-Ortega I, González-Pinto A, **Cuesta MJ, Fañanás L. 2013.***Twin-based study of the complex interplay between childhood maltreatment, socioeconomic status and adult memory.* **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. (Epub ahead of print).**

- **Alemany S, Arias B, Fatjó-Vilas M**, Villa H, Moya J, Ibáñez Mi, Ortet G, Gastó C, **Fañanás L**. **2013**. *Moderation of the effect of childhood abuse and cannabis use on psychotic experiences by the COMT-Val156Met polymorphism: evidence for a gene-environment-environment interaction*. **Acta Psychiatrica Scandinavica. (Epub ahead of print).**

- Goldberg X ; Alemany S. Rosa, A. Picchioni M., Nenadic, I, Owens SF., Rijsdijk F., Rebollo I., Sauer H., Murray R. .**Fañanas, L**; Toulopoulou T, **2013.** *Heritability for neurocognitive domains employed as putative endophenotipes in schizophrenia:data from the EUTwinS-Study***. American Journal of Medical Genetics. (Epub ahead of print).**

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Alguns projectes en curs:

- Genetic factors, brain dysfunction and clinical phenotypes in schizophrenia and autistic disorders. Organisme: ERA-NET NEURON (Network of European Funding for Neuroscience Research). IP: Dra. Lourdes Fañanás.

- **Analysis of epigenetic mechanisms and DNA polymorphisms in candidate genes for schizophrenia and major affective disorders: An approach based on European MZ Twin samples and case-control family designs**. IP: Dra. Lourdes Fañanás.

-**Genetic variability in emotion regulation, social bonding and hypothesised candidate pathophysiological mechanisms in psychosis: relationship with daily-life stress-sensitivity and expression of the psychosis continuum phenotype.** IP: Dra. Araceli Rosa.

- **Identificación de variables predictoras clínicas, neurocognitivas y genéticas en la emergencia y recurrencia de la conducta suicida en el trastorno bipolar: análisis de interacción gen-ambiente.** IP: Dra. Bárbara Arias.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

ENTREVISTA A LA DRA. LOURDES FAÑANÁS

***Lourdes Fañanás Saura** és professora titular de la Facultat de Biologia de la UB des del 1997, on lidera el seu propi grup de recerca i dóna classes en el Grau de Ciències Biomèdiques de la Facultat de Biologia i en els Màsters Oficials de Neurociències i Antropologia Biològica. És Doctora en Biologia per la Universitat de Barcelona i Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona. És Investigadora Principal d'un grup investigador SRG que forma part de l'IBUB (Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona) i del CIBERSAM. Els seus treballs d'investigació s'han centrat en l'estudi de les bases biològiques i genètiques de la depressió i de l'esquizofrènia, i en l'estudi de l'epidemiologia genètica de trets complexos de la conducta humana i en els mecanismes d'interacció gen-ambient associats.*

Universitat de Barcelona, 10 de gener del 2013.

Cristina Higes: Per què vas decidir estudiar Biologia? Què era el que més t'interessava quan estudiaves la carrera?

Lourdes Fañanás: Vaig decidir estudiar Biologia als 17 anys, i tenia els meus dubtes, però al final vaig decidir estudiar Biologia perquè sempre havia sentit una gran curiositat per entendre el món viu que m'envoltava, el per què dels fenòmens que observava a la natura; quan era petita sempre arribava a casa amb fulles, minerals, i m'agradava molt dibuixar-los; més endavant, quan estava acabant el batxillerat, vaig descobrir, en certa manera, la naturalesa de l'ésser humà a través de les lliçons d'anatomia, de genètica i d'evolució que teníem en els textos d'aquella època.

CH: Com vas decidir dedicar-te a la investigació?

LF: Ho vaig decidir entre 3er i 4^{rt} curs de la llicenciatura en Biologia. En aquell pla d'estudis podíem triar algunes assignatures i jo vaig cursar en 4^{rt} curs una que es deia Antropologia Física, que impartia el Dr. Josep Pons. D'alguna manera vaig trobar un camp en el qual s'estudiava l'ésser humà i la seva variació a partir de disciplines i mètodes diferents, però que es complementaven i permetien tenir una visió global de la persona i del seu context poblacional. En aquesta època recordo que viatjava bastant, en tren i amb motxilla!, i dins de tota la diversitat que observava entre les persones, la que feia referència a la seva conducta, sobretot la dels malalts, m'impressionava molt i va despertar la meva curiositat científica.

CH: Quins són els orígens del teu grup de recerca?

LF: Doncs té a veure amb la meva pròpia formació com a investigadora, al finalitzar la meva llicenciatura en Biologia. Normalment aquesta formació es porta a terme de la mà d'un director de tesi doctoral. Jo vaig tenir molta sort, ja que, després de parlar amb diversos professors i exposar-los una mica les meves inquietuds "científiques" (que resultaven una mica estranyes en aquella època!), el Dr. Jaume Bertranpetit em va escoltar amb atenció i es va interessar per aquelles idees; em va ajudar a trobar finançament, em va recolzar en tot moment i em va ensenyar a desenvolupar el mètode científic. Va ser el meu professor d'investigació i el meu director de tesi; quan jo mateixa em vaig convertir en doctora, em va resultar natural seguir endavant amb noves idees, lluitant per aconseguir finançament per a nous projectes i fer-ho amb persones joves disposades a treballar en aquestes línies d'investigació, com jo mateixa ho havia fet cinc anys abans; des de llavors fins ara...

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

CH: Però exactament, l'origen del teu grup de recerca actual quin seria?
LF: Crec que van ser les publicacions científiques de la meva tesi, que van interessar molt en un Centre d'Investigació a Londres, l'Institut de Psiquiatria, la qual cosa em va obligar a viatjar fins allà i col·laborar amb ells; al poc temps vaig poder obtenir finançament internacional per a un nou projecte i es va unir al projecte una estudiant de la Universitat de Barcelona. Així jo mateixa em vaig convertir en directora d'una tesi doctoral i d'un petit grup d'investigació format per dues persones!, en aquell moment ja tenia l'obligació i la responsabilitat de consolidar-lo, tant publicant treballs científics com buscant nous finançaments en concursos públics.

CH: Quins criteris utilitzes per a escollir un nou membre del teu grup?
LF: Jo crec que hi ha dos requisits que són fonamentals i que en certa manera haurien de ser, o intento que siguin, inseparables; en primer lloc, que la persona tingui una veritable vocació i passió pel tema d'investigació, és a dir, ha de tenir una enorme curiositat intel·lectual i científica pel tema de recerca que desenvolupem en el nostre grup; a més, m'agrada que siguin persones amb flexibilitat i creativitat, persones amb capacitat de treball en equip, i per això cal ser generós i molt madur emocionalment. Aquestes són les condicions que per a mi són més rellevants, i que a vegades, fins i tot, estan per davant d'alguns expedients acadèmics.

CH: Així que tu valores més aquests aspectes que l'expedient acadèmic?
LF: Exacte, jo penso que l'expedient acadèmic per si sol no garanteix mai que una persona pugui ser un bon investigador. El coneixement adquirit per l'estudi estableix unes bases fonamentals que l'investigador ha de trencar amb la seva curiositat o disconformitat per anar avançant. Si no existeix aquest esperit no hi ha investigació, només erudició. Els estudiants han de saber que el camí cap a la carrera investigadora no només arriba a través de les beques FPI etc, i d'expedients brillants. Mai he conegut un estudiant amb veritable vocació, treballador i amb qualitats humanes que no hagi aconseguit arribar a desenvolupar la seva carrera. Cal no oblidar que el recorregut professional mai es fa sol. Sense l'ajuda dels que han arribat abans que tu, res hauria avançat. Cap èxit pertany mai a una sola persona.

CH: A part de la investigació també et dediques a la docència. Són compatibles les dues coses?
LF: Jo crec que no només són compatibles sinó que haurien de ser obligatòries; la tasca investigadora és consubstancial amb l'esperit universitari. El bon investigador d'una manera o altra ha de ser humanament capaç de transmetre, ja no només el coneixement sinó també l'entusiasme, la curiositat i el sentit crític davant la realitat. Jo crec que són dues cares de la mateixa moneda que s'hauran d'aconseguir equilibrar per no crear una universitat que sigui una prolongació del centre d'ensenyament mitjà o un lloc de pura adquisició de competències professionals.

CH: Quin és el teu dia a dia?
LF: Doncs mira, el meu dia a dia està molt determinat pel que imposa la realitat quotidiana. Obrir el correu electrònic és sempre una sorpresa que pot canviar la teva agenda completament. L'habitual és resoldre problemes imprevistos. Dedico moltes hores, una part molt important del meu temps, a la gestió de la recerca i a la direcció de projectes. Una altra

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

part important la dedico a la direcció i supervisió de persones joves que fan la seva tesi doctoral sota la meva direcció. Dono classes en el grau de ciències biomèdiques, als alumnes de Biologia I i d'Epidemiologia, i també classes en diferents Màsters. Hi ha períodes que he de viatjar bastant i d'altres que tinc més calma. Quan sorgeix l'oportunitat m'agrada i intento col·laborar amb activitats de divulgació científica.

CH: Tens experiència a l'estranger? Tens relació amb altres investigadors de fora?
LF: Sí, com t'he comentat abans, després de presentar la meva tesi vaig començar a col·laborar científicament amb un Centre d'investigació de Londres, el IoP, i seguim mantenint encara avui algunes col·laboracions. Amb els anys hem anat establint nous contactes i desenvolupant projectes finançats per la UE amb grups de la Universitat de Maastricht, de la Universitat de París o de la Universitat de Jena i el Max-Plank Institute, a Alemanya. Algunes línies d'investigació en farmacogenètica dirigides per la Dra. Bárbara Arias, per exemple, es desenvolupen en col·laboració amb la Universitat de Bolonya. També és important dir que la nostra investigació és interdisciplinari i col·laborem amb molts grups espanyols de diferents comunitats autònomes a través del centre d'investigació en xarxa (CIBERSAM).

CH: Reps suficient finançament per fer les investigacions? Es nota la crisi?
LF: De moment, podem continuar amb els nostres treballs. Els últims 15 anys han estat molt importants per les mesures aplicades tant a nivell de subvenció de la recerca com a nivell de creació d'infraestructures i centres de recerca. També van augmentar les ajudes de formació de personal investigador i altres tipus de beques. Tot això s'ha reflectit en una nova generació d'investigadors joves que són molt apreciats en els centres d'investigació estrangers, on normalment els ofereixen quedar-se perquè són realment molt bons a tots els nivells.

La crisi ha arribat de ple aquest any 2013, no només amb la retallada en beques, sinó també amb la reducció importantíssima de diners per al finançament directe de projectes; la comunitat científica no podrà aguantar gaire temps sense que es desestructuri el sistema creat, que estava en plena productivitat fa tot just dos anys i que ha permès aconseguir, a les nostres universitats, un millor posicionament en els rànquings internacionals, especialment a la nostra.

CH: Quina finalitat o aplicacions tenen les investigacions que fas amb el teu grup?
LF: Jo crec que hi ha diversos aspectes en què la investigació que desenvolupem en el nostre grup pot ser útil. En primer lloc, en la definició i en el reconeixement de que algunes funcions cerebrals que tenen a veure amb la conducta, i l'adaptació al medi, demostrant que són fenòmens distribuïts de manera contínua en les poblacions humanes; alguns d'aquests trets exhibeixen, de manera natural, una variació reconeguda i mesurable en els grups humans. Dins d'aquest espectre de variació, la malaltia mental es comença a reconèixer com l'extrem del *continuum*, però amb una baixa especificitat biològica i genètica quan volem associar-la a diagnòstics categorials de malaltia. En molts sentits està canviant el paradigma.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

Entre els mecanismes que estem reconeixent apareixen factors ambientals, com el maltractament durant la infància, capaços de sensibilitzar biològicament el cervell mitjançant mecanismes epigenètics i predisposar a respostes no adaptatives a l'estrès durant la vida adulta. Atès que la vida és una successió de canvis constants, amb implicacions emocionals molt importants en el cas de la nostra espècie (i per tant de vivència d'estrès), aquests mecanismes primerencs seran transcendentals en la futura salut mental d'alguns subjectes. La percepció i la conducta, per tant, mostraran clares diferències individuals abans encara d'arribar a un estatus clar de malaltia.

Reconèixer aquests factors de risc i els mecanismes moleculars que sustenten la sensibilització pot ser important en la prevenció i en el desenvolupament de noves dianes terapèutiques que ni s'imaginaven en el cas dels trastorns mentals. D'altra banda, la nostra investigació pot contribuir a reconèixer alguns aspectes del cervell humà i de la seva diversitat, que han estat poc considerats en els estudis de l'espècie, sobretot en els estudis de co-evolució biològica i cultural, escassament compresa a l'actualitat .

CH: Creus que la societat està plenament conscienciada amb els temes que treballes?
LF: En línies generals, no. D'entrada sol haver un mecanisme de defensa que impedeix, a la majoria de les persones, contemplar les conductes estranyes o diferents dels altres amb certa tolerància; hi ha por perquè hi ha desconeixement. La relació entre identitat i conducta és tan profunda per a qualsevol ésser humà que deslligar-la, encara que sigui transitòriament i per comprendre una situació patològica, és gairebé impossible. Que el cervell (com a sistema biològic que pot fallar-emmalaltir), i no la persona, pugui ser inductor d'una conducta estranya, és una cosa molt difícil d'assimilar per a la majoria de la gent. En aquest sentit, l'any 2012 va estar dedicat a les neurociències, com un intent de divulgar la ciència dedicada al cervell i a moltes de les seves patologies. Penso que moltes de les activitats realitzades, els debats en els mitjans de comunicació, però sobretot, la major cultura científica de la població, són imprescindibles per a la conscienciació en aquest tema.

CH: Està ben remunerat el teu treball com a investigadora?
LF: (rialles) Bé, si ens comparem amb companys europeus, sobretot britànics i holandesos, he de dir que no; passa el mateix en moltes altres professions altament especialitzades, no liberals, del nostre medi social; això ens està indicant que hi ha alguna cosa que encara no hem arribat a assolir com a societat europea i que no només incumbeix al món de la ciència; però aquesta entrevista la llegiran molts estudiants i han de saber que, per descomptat, es pot viure dignament treballant com a científic, però les millors coses que t'aporta la professió tenen poc a veure amb els diners, llevat que sigui el destinat a la realització dels projectes!

CH: Quin consideres el major èxit del teu grup de recerca fins ara?
LF: A nivell personal, que pràcticament totes les persones que han fet la tesi doctoral al nostre grup hagin pogut realitzar les seves carreres professionals amb èxit, tot i les grans dificultats que acabem de dir que existeixen; a nivell professional, crec que el més rellevant ha estat consolidar una línia d'investigació que va ser pionera en molts sentits, fa gairebé 20 anys, i va obrir alguns camins en què molts no creien; el gran mèrit ha estat demostrar que es pot treballar des d'un model interdisciplinar, de manera estable i continuada, en el camp de la biologia humana.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

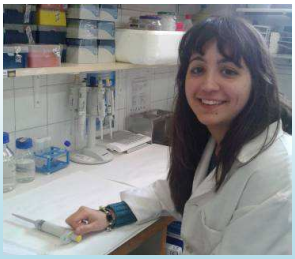
CH: Tens compatibilitat amb el teu treball i la teva vida personal?
LF: (rialles) Bé, al final fins els científics acabem trobant el nostre lloc al món. De totes maneres, no crec que es pugui separar tant taxativament la teva vida professional i personal quan es desenvolupa una activitat molt creativa i, en general, en qualsevol professió. Tendim a separar la feina de la vida personal molt alegrement, però en el fons tot és vida personal.

CH: T'agradaria donar algun missatge per als lectors que estiguin llegint aquest article?
LF: Crec que aquesta entrevista la llegiran bastants estudiants així que, encara que cada vegada m'agrada menys donar consells, els demanaria que s'aturessin un moment i pensessin en el privilegi que tenen de poder gaudir en aquest moment de les seves vides, que és un moment d'una gran plenitud intel·lectual, de la possibilitat d'estudiar, d'aprendre i d'adquirir una part essencial del que serà la seva llibertat a través del coneixement. Que gaudeixin i aprofitin aquest moment de les seves vides i que no tirin la tovallola davant les dificultats perquè, al final, dels fracassos o dels errors és d'on més aprens, si tens la humilitat de mirar, i no només em refereixo als experiments científics!

CH: Per als joves que llegeixin aquest article, estiguin acabant la carrera i no sàpiguen quin rumb prendre a les seves vides, què els aconsellaries?
LF: Cercar un ambient, culturalment i humanament parlant, que trenqui una mica amb el teu context habitual i fer-ho durant un cert període; quan tens dubtes has de buscar una nova mirada sobre tu, la d'altres persones diferents a les del teu ambient habitual, això sempre és positiu per a tots, però especialment per a les persones joves. Malgrat el que molts pensen, en la carrera professional també es troba ajuda en el camí, però s'ha de saber reconèixer i ser generós. Jo crec que, en definitiva, com en qualsevol professió on es vol triomfar en la vida, s'ha de treballar molt i confiar en el teu instint per apropar-te a les bones persones.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

ENTREVISTA A CLAUDIA PRATS BALADO



***Claudia Prats Balado** és llicenciada en Biologia per la Universitat de Barcelona, on actualment està fent un Màster en Neurociències mentre col·labora amb el grup de recerca de la Dra. Lourdes Fañanás, al Departament de Biologia Animal de la Facultat de Biologia de la UB.*

Universitat de Barcelona, 18 de gener del 2013.

Cristina Higes: Per què vas decidir estudiar Biologia?
Claudia Prats: Bé, doncs ja al Batxillerat sempre m'havia agradat molt la genètica i la seva relació amb el comportament, també vaig pensar en estudiar Medicina, perquè m'interessaven molt les malalties que afecten a l'ésser humà en general. Biologia literalment significa "estudi de la vida", clar això és molt ampli, ara amb els graus hi ha la gran avantatge que tots els estudiants ja entren especialitzant-se des del principi. Vaig començar Biologia i t'he de dir que el primer any i el segon no em van motivar molt perquè eren massa generals, però després ja quan vaig escollir l'especialitat vaig començar a gaudir més, a veure un sentit a tot el que havia estudiat.

CH: Quan vas acabar la carrera per què vas decidir dedicar-te a la investigació?
CP: Doncs no va ser justament quan vaig acabar la carrera, sinó que ja des del principi m'havia cridat molt l'atenció. A nivell econòmic pot estar poc valorada, però a nivell personal, com s'acostuma a dir, saber que estàs posant el teu petit granet de sorra per al progrés de la ciència, és la major recompensa. És una mica gaudir pensant que sempre hi haurà alguna cosa nova per descobrir, tu contribueixes en una mil·lèsima part, però contribueixes, o si més no ho intentes.

CH: Per què et vas interessar per aquest grup?
CP: Vaig fer una assignatura de Biologia humana amb Lourdes Fañanás, i em va encantar la seva manera de transmetre els conceptes. Sempre dic que durant la carrera pots aprendre moltes coses, però hi ha pocs professors que et marquen, i ella per a mi ha estat un d'ells. Després em vaig interessar en el que treballava, i en veure que treballava en malalties mentals, juntament amb genètica, vaig contactar amb ella i vaig venir aquí; li vaig comentar que ja havia demanat un Erasmus *lab training* a Dinamarca, on vaig buscar un grup relacionat amb esquizofrènia, i quan vaig acabar l'Erasmus vaig tornar. Ara estic fent el projecte de Màster enfocat a la tesi, mentre treballo amb el grup.

CH: Així que tens experiència a l'estranger?
CP: Vaig fer la carrera en 5 anys i a l'últim any vaig fer un Erasmus *lab training*, i em vaig anar a Dinamarca, una experiència increïble, se la recomano a tothom, tant a nivell professional com personal. Vaig estar un any a un laboratori de Genètica humana, fent un projecte on vam fer un estudi d'associació per al gen *MicB* amb esquizofrènia, i es va estudiar la possible interacció entre infeccions maternes amb un determinat genotip de risc per a la descendència.

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

CH: Has trobat moltes ajudes/facilitats? Les beques són suficients per a començar una carrera científica?

CP: Doncs en el meu cas, no vaig tenir problemes amb l'Erasmus, tot i les limitacions, en això vaig tenir sort. Actualment estic pendent d'una beca de col·laboració. Que estan retallant les ajudes és una realitat. Depenent de la beca, va per nota i altres també miren el teu currículum, nivell de publicacions i coses així. Clar, jo encara estic fent el Màster i és l'any que ve quan opto a la beca de doctorat, i amb les retallades i tot, això està sent una limitació per a tots, però bé s'ha de pensar en positiu ...

CH: T'agradaria marxar una altra vegada fora?

CP: Sí, i de fet trobo imprescindible que per a la formació d'un científic tingui una estada a l'estranger. Aprens maneres de treballar i de pensar diferents i, a més, millores el teu anglès. En les beques doctorat amb menció europea actuals és imprescindible tenir una estada fora, així que durant el doctorat pots marxar fora uns mesos i complementar la teva formació. A mi m'encantaria fer l'estada exigida durant el doctorat a Dinamarca, ja que és un lloc on la investigació està molt ben valorada, no només econòmicament sinó també a nivell social, amb els que a més mantinc molt bon tracte.

CH: Per què vas escollir aquest grup i quan vas començar amb ell?

CP: Doncs com et deia, vaig tenir a la Lourdes Fañanás de professora, recordo que vam fer un treball sobre "l'Evolució cultural de les pintures rupestres", li va agradar molt, vaig trobar que era una persona molt propera. Llavors vaig buscar informació sobre el grup, tenen molta experiència, em va agradar tot en el que estaven treballant, vaig decidir provar i contactar amb el grup i aquí estic. Vaig començar amb ells col·laborant durant la carrera, si funciones a la dinàmica de grup és com tot, a poc a poc vas entrant més en ell, llavors em van proposar estar en el projecte actual.

CH: Quin és el teu dia a dia? Dediques moltes hores al teu treball?

CP: Doncs una mica depèn, això és un dels avantatges de la investigació, que pots anar adaptant-te dia a dia, no és un treball monotema, sinó que pots abastar diferents coses. Actualment el meu dia a dia consisteix en l'organització de mostres de DNA procedents de diferents centres (nacionals i internacionals), mirar la seva concentració i quantitat, i un cop aconseguida tota aquesta organització i classificació, enviarem les plaques a genotipar, on esperem obtenir resultats favorables, i a partir d'allà vindrà l'anàlisi genètic, em queda molt per aprendre...Combino una mica treball de laboratori i treball Bioinformàtic també. L'horari que tinc és flexible, al haver de combinar-ho amb el Màster, dedico unes 6h-7h aprox. cada dia.

CH: Professionalment, creus que valoren el teu treball i tenen en compte la teva opinió dins del grup?

CP: Sí, la veritat és que hi ha una relació de grup molt bona i tenen en compte la teva opinió, no perquè siguis només un estudiant de Màster no et valoren. Des del principi m'han acollit molt bé, són molt bones professionals amb un excel·lent tracte cap als alumnes.

CH: Ha anat canviant molt el teu treball des de l'inici de la teva incorporació?

CP: Sí, cada vegada he anat agafant més responsabilitat i autonomia, al principi depenia molt

Biol. on-line: Vol. 2, Núm. 1 (Febrer de 2013) ISSN: 2339-5745 online

de la gent, i ara al tenir el teu propi projecte de Màster, doncs vaig fent, agafant més responsabilitat de laboratori, i compaginant-lo amb treball Bioinformàtic. No és que sigui més difícil, sinó que cada vegada has d'anar aprofundint una mica més. A poc a poc.

CH: Com veus o t'agradaria que fos el teu futur?

CP: La veritat no ho sé, jo visc una mica el dia a dia, sempre ho he dit, a vegades et marques una meta i si veus que no arribes, és quan arriba la frustració (rialles). Així que visc el dia a dia, però sent clara sí que m'agradaria treballar en l'àmbit de la investigació i treballar per a la ciència. De moment em veig aquí, però mai descartaria marxar fora, potser en el post-doctorat. L'ideal per a mi, és estar a gust en tot moment amb el que fas, per poder seguir creixent.

CH: Per què et vas interessar en aquests temes dels trastorns mentals?

CP: Doncs mira, a mi des de petita el cervell m'ha cridat molt l'atenció, recordo que pensava que se sabia molt de la majoria dels òrgans del cos humà, però el cervell era com un món per descobrir; és relativament fàcil curar a nivell de cos, però és molt difícil a nivell de la ment. A part, per motius personals, he estat propera a les malalties mentals i tinc, potser, major empatia cap a elles. Trobo que estan infravalorades a la nostra societat. Les neurociències estan revolucionant la manera d'entendre les nostres conductes, saber com aprèn, com guarda informació el nostre cervell, i els processos biològics implicats, és tot un camp en potència.

CH: Com faries arribar més informació a la gent sobre aquests temes?

CP: Doncs mira, potser començaria a nivell d'educació secundària, per exemple, sobretot conscienciant als adolescents de la importància no només de tenir cura del cos sinó també de tenir cura del cervell, de la ment. Fent més campanyes sobre les conseqüències a curt-llarg termini de les drogues o altres coses. No tot està als gens, sinó que l'epigenètica fa molt, és a dir, l'ambient influeix, els nostres gens són els que ens poden portar a una major predisposició. Així que, en la meva opinió, si arribes a l'etapa adulta amb una base de desenvolupament sòlida, tens molt guanyat!

CH: Vols enviar algun missatge als estudiants que llegeixin aquest article?

CP: Clar, per suposat. En aquest cas a tots aquells que vulguin dedicar-se a les Neurociències/Biologia Humana, que sàpiguen que és un gran món per descobrir i que, com tota investigació, és dura. Però sobretot dir-los que no deixin de fer el què realment els agrada perquè no hi hagi diners o oportunitats suficients, que busquin i lluitin pel que més els pugui fer sentir realitzats. Sota el meu punt de vista, si busques trobes, i si no és aquí és fora. També dir-los que no es deixin impressionar pels grans grups, ni centres privats, que provin diferents grups i vagin allà on se sentin més a gust i aprenguin, on hi hagi un tracte personal bo, com diríem a Catalunya "al pot petit hi ha la bona confitura".