

## Bases genéticas de las principales hipótesis etiológicas en la esquizofrenia

### Genetics Bases on Main Etiologic Hypothesis on Schizophrenia

Dra. Zoe Robaina Jiménez,<sup>I</sup> Dra. Inés V. Noa Hechavarríal<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Doctora en Medicina. Especialista en I y II grado en Genética Clínica. Profesor Asistente.

Centro Nacional de Genética Médica: Ave 143 y 31. Playa. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Doctora en Medicina Especialista en I grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Nacional de Genética Médica: Ave 143 y 31. Playa. La Habana, Cuba.

## RESUMEN

**Introducción:** la esquizofrenia puede definirse como una enfermedad genética compleja, probablemente el resultado de la interacción de múltiples alelos de varios genes distintos con pequeños efectos.

**Objetivo:** Mostrar el estado del conocimiento acerca de los mecanismos moleculares involucrados en el origen y la progresión de esta condición

**Métodos:** es una revisión temática, se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE en publicaciones de los últimos 10 años, utilizándose solamente aquellas con texto completo e información novedosa sobre el tema

**Desarrollo:** una exposición de los principales avances que en los últimos años han tenido lugar en la investigación biológica de las enfermedades psiquiátricas a través de la revisión de las bases genéticas en las que se apoyan las principales hipótesis etiológicas en la esquizofrenia.

**Conclusiones:** A pesar de los inmensos esfuerzos dedicados a la investigación de las causas de la esquizofrenia los mecanismos biológicos que subyacen en su fisiopatología aun no están bien esclarecidos.

**Palabras clave:** *esquizofrenia, genética, mecanismos moleculares*

## ABSTRACT

**Introduction:** Schizophrenia can be defined as a complex genetic disease maybe to the multiple allele of various and different gens with small defects.

**Objective:** to show the grade of knowledge about these involved molecular mechanisms and the development of this condition.

**Methods:** this article is a revision of the theme through a search on PubMed-Medline on issues

belonging to the last 10 years and from these were used only the ones with full text and new information about the theme.

**Development:** An exposition about the main advantages that of the last years have taken place on the biological investigation of psychiatric diseases was done through the genetic bases that support the main ethologic hypothesis about Schizophrenia.

**Conclusions:** Even though the great effort made for the research of the causes of the Schizophrenia, the mechanisms under its physiopathology are still undefined.

**Key words:** Schizophrenia, genetic, molecular mechanisms.

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico notablemente heterogéneo, marcado por una multitud de alteraciones biológicas sobre las cuales influyen, sin duda numerosos factores genéticos y ambientales. Esta alteración del funcionamiento psíquico del individuo es, desde el punto de vista clínico, una entidad especialmente compleja, y ello ha favorecido el desarrollo de distintas teorías que intentan explicar su causa.<sup>1</sup>

Entre las múltiples teorías propuestas en los últimos años para explicar la naturaleza de los procesos patológicos desencadenantes de la esquizofrenia, se destacan aquellas que mencionan las alteraciones del neurodesarrollo, de la neurotransmisión y transducción de señales, de los neuropéptidos y la disfunción autoinmune, entre otras. Sin embargo, los mecanismos biológicos que subyacen en el origen de esta condición aún no están bien definidos y las emergentes estrategias de estudio del genoma están llamadas a hacer una importante contribución a su esclarecimiento.<sup>2</sup>

La genética de la esquizofrenia es compleja. Se trata de un desorden familiar con expresividad muy variable. Los numerosos estudios epidemiológicos realizados: de gemelos, familiares y de adopción, muestran la desigual variación existente en el riesgo poblacional para desarrollar esquizofrenia, y han permitido estimar su heredabilidad en alrededor del 81 %, por lo que sin dudas su origen puede ser atribuido fundamentalmente a factores genéticos.<sup>2,3</sup> Extensa ha sido la búsqueda de variantes genéticas asociadas con la enfermedad que permitan una mejor comprensión de los procesos biológicos alterados en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. En la actualidad los resultados de la aplicación de los modernos métodos de estudio del genoma completo sugieren que los principales modelos de la arquitectura alélica de la esquizofrenia son los de enfermedad común/variantes comunes y enfermedad común/variantes raras o dicho de otra forma la variación genética rara y la variación genética común. Estos resultados vienen a confirmar que la esquizofrenia es un trastorno multifactorial complejo con múltiples genes influyendo en su aparición.<sup>2-4</sup>

Con el objetivo de proporcionar a médicos e investigadores un acercamiento al tema les presentamos este trabajo que realiza una exposición de los principales avances que en los últimos años han tenido lugar en la investigación biológica de las enfermedades psiquiátricas a través de la revisión de las bases genéticas en las que se apoyan las principales hipótesis etiológicas en la esquizofrenia.

## MÉTODO

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE utilizando los siguientes términos y frases (combinando dos) y se utilizó el operador booleano “AND”: Schizophrenia, mutation, gen, epistasis, neurodevelop, synaptic gens, epigenetic, neurotransmisores, environment . Se establecieron los siguientes límites: *only items with links to free full text, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, English, Spanish, published in the last 10 years.* En algunas oportunidades se incluyeron referencias bibliográficas con información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión independientemente del año de su publicación. Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas importantes, los que no fueron adecuados al tema específico, o que presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros considerados de mayor calidad y/o actualización.

## DESARROLLO

### ***Aspectos generales***

La esquizofrenia es un trastorno mental que afecta aproximadamente al 1 % de la población adulta a nivel mundial, su prevalencia es de 5 en 1000 y su incidencia alrededor de 0.2 en 1000 por año. La Esquizofrenia tiene un temprano comienzo en los hombres y la media de edad de inicio es de 20 y 25 años en hombres y mujeres respectivamente, no existe diferencia en cuanto al sexo en el riesgo de desarrollar la enfermedad, el 23.5 % de los pacientes con esquizofrenia tiene el primer episodio después de los 40 años.<sup>1,4</sup>

La definición de esquizofrenia es bastante amplia, e incluye individuos con características conductuales claramente discernibles. La enfermedad se caracteriza por episodios psicóticos, durante los cuales los individuos presentan alucinaciones y/o delirios. Además existe un fuerte componente de disfunción social, falta de motivación y déficit cognitivo profundo.<sup>5</sup>

Uno de los retos más importantes en la definición de esquizofrenia ha sido la dificultad para identificar las alteraciones del sistema nervioso que producen las alteraciones conductuales características de la enfermedad. En este sentido, no existe hasta el momento un fenotipo neuronal específico de este trastorno, lo cual ha impedido una mejor definición del mismo, así

como su inequívoca distinción de otros trastornos mentales con síntomas similares.<sup>6</sup> Por otra parte son numerosos los estudios que han demostrado la existencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de la esquizofrenia y los señalan como los más importantes en su aparición. A pesar de ello, la precisión de cuales son los genes involucrados en el desarrollo de esta enfermedad ha resultado ser una difícil tarea en cuya solución se ha avanzado gracias al desarrollo de modernas técnicas para el estudio del genoma.<sup>4</sup>

En la actualidad el empleo de las mismas ha permitido estudiar de forma sistemática las variaciones en la secuencia y estructura del genoma que podrían dar lugar a esquizofrenia, permitiendo la identificación de cientos de genes, que pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, poco se ha explorado la posible interacción de dichos factores genéticos con otros no-genéticos y no existe una única teoría que explique los mecanismos específicos a través de los cuales se origina la susceptibilidad a desarrollar esquizofrenia.<sup>3,4</sup>

Es imposible exponer los resultados de la enorme cantidad de estudios de genes candidatos para la esquizofrenia que se han reportado hasta ahora. En su lugar nos enfocaremos en algunos hallazgos novedosos que han sido replicados con éxito. En este sentido hemos revisado como las funciones de algunos de estos genes se vinculan con las principales teorías acerca de la etiología de la esquizofrenia.

## **PRINCIPALES TEORIAS ETIOLOGICAS EN LA ESQUIZOFRENIA**

### **Déficit del neurodesarrollo**

En la actualidad la hipótesis más aceptada sobre la etiología de la esquizofrenia sostiene que se trata de un trastorno del neurodesarrollo resultado de una anormal conectividad sináptica.<sup>4</sup> De ahí que el déficit del neurodesarrollo sea considerado la causa de alteraciones características de la esquizofrenia tales como la reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en el sistema nervioso central, que varios estudios sugieren puede afectar la eficiencia sináptica y conectividad en la esquizofrenia.<sup>7</sup>

Son varias las familias de genes descubiertas que están vinculadas con este modelo, de ellas forman parte numerosos genes candidatos relacionados con trastornos tempranos del desarrollo.<sup>7-9</sup>

El BDNF es una neurotrofina que regula la sobrevida neuronal, diferenciación y crecimiento durante el desarrollo neuronal con importante efecto en la neurogenesis y neuroplasticidad. La actividad del BDNF en la sinapsis neuronal en el hipocampo, corteza, cerebelo, orificio basal es importante en los procesos cognitivos y memoria en la materia cerebral.<sup>10-12</sup>

Varias investigaciones apropiadamente replicadas han revelado que el neuregulín 1 (NRG1) es un gen fuertemente vinculado con la esquizofrenia. Si bien los alelos de riesgo específicos y los

mecanismos por los cuales actúan no están bien precisados, si se sabe que NRG1 está participa en la migración neuronal, mielinización y sinaptogénesis, por lo que es considerado uno de los reguladores del neurodesarrollo. Otros polimorfismos de genes de la familia de las neurogulinas NRG<sup>1-4</sup> y sus receptores ERBB3 y ErB4 han sido identificados como genes de susceptibilidad para la esquizofrenia.<sup>7-14</sup>

Los estudios del gen DISC 1 (*Disrupted in Schizophrenia 1*) han revelado su papel en el desarrollo del hipocampo y la organización de las vías de desarrollo de la sinapsis, así como su interacción con proteínas importantes para el desarrollo neural. Los alelos del gen DISC 1 asociados con esta condición parecen predisponer a la aparición de alteraciones en la función e integridad neuronal e interfiriendo en el neurodesarrollo.<sup>3,4,15</sup>

La proteína quinasa C alfa es una isoforma de la familia de las proteínas quinasa y una enzima con múltiples patrones de interacción y roles celulares. La PKC $\alpha$  participa en varias de las funciones identificadas como potencialmente relevantes en la patogénesis de los trastornos psiquiátricos, incluyendo formación de señales sinápticas, largo tiempo de potenciación/depresión, crecimiento de neuritas y desarrollo neuronal y posiblemente en la mielinización.

La PKC $\alpha$  está involucrada en la fisiología de ciertos tipos de memoria, incluyendo la memoria de trabajo, la cual ha sido sugerida como un endofenotipo para la esquizofrenia. La mayoría de las evidencias directas muestran que los bajos niveles de PKC $\alpha$  en la corteza de la circunvolución anterior predisponen al desarrollo de esquizofrenia.<sup>8,16-19</sup>

Entre los factores de riesgo no genéticos o ambientales identificados por los estudios epidemiológicos como posibles desencadenantes de esquizofrenia se mencionan las infecciones maternas, la hipoxia neonatal y los partos distóxicos. Estos son los candidatos a modificar la expresión de los genes antes mencionados en los individuos susceptibles, sin embargo, la naturaleza de la interacción gen ambiente que entre estos se da aun no está esclarecida, como no lo está la forma en que interactúan a su vez los genes entre si. En el futuro esta hipótesis del neurodesarrollo debe verse enriquecida por el descubrimiento del modo en que se combinan genes de susceptibilidad y ambiente predisponente para desencadenar los complejos fenómenos psíquicos que caracterizan esta condición.<sup>3,20,21</sup>

### **Genes sinápticos**

A través del empleo de estrategias de análisis de grupos de genes funcionales, se pudo establecer la existencia de una significativa asociación entre los grupos de genes pre y post sinápticos identificados como de riesgo para la esquizofrenia. El análisis de los subgrupos de genes sinápticos sugiere una fuerte vinculación entre los integrantes de tres grupos particulares: traducción de señales intracelulares, excitabilidad y señales transsináptica y de adhesión celular.<sup>18,19,22</sup>

Muchos de los genes asociados con la esquizofrenia están involucrados en la formación,

regulación o normal funcionamiento de la sinapsis. De los 111 genes sinápticos reportados, en el cromosoma X se han observado 11 relacionados con la esquizofrenia y con el trastorno del espectro autista. Este modelo sin duda se encuentra estrechamente relacionado con el del neurodesarrollo y comparten varios genes como: NRG1-4.<sup>22</sup>

### **Neuroquímicas**

- Hipótesis glutamatérgica

El glutamato es un aminoácido que representa el neurotransmisor mayoritario en el sistema nervioso central de los mamíferos. En los últimos años evidencias experimentales han llevado al convencimiento que la neurotransmisión glutamatérgica está implicada en la esquizofrenia en lo que se conoce como hipótesis de la hipofunción de los receptores NMDA. Esta hipótesis se ha visto reforzada por el descubrimiento de genes de susceptibilidad relacionados con esta vía como son G72, NRG1, GRIA4, GRM3, GRM8, GRIN2D, GRIN2A. Se conocen además 5 genes implicados en el sistema de transporte del glutamato EAAT1-5, que constituyen familias génicas SLC1. En cuanto a los receptores del glutamato hasta el momento solo se han clonado un gen del tipo NR1 y otros 4 del tipo NR2.<sup>23,24</sup>

- Hipótesis serotoninérgica

La evidencia de ligamiento o asociación de al menos uno de los genes para un determinado receptor de la serotonina (5-HT) o una de las enzimas implicadas en el metabolismo de 5-HT sería una evidencia convincente a favor de la hipótesis de que la 5-HT está implicada en la esquizofrenia. Entre los genes candidatos propuestos en los distintos estudios de asociación se encuentran genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo de la serotonina como la triptófano-hidroxilasa (TPH), el transportador de serotonina (5-HTT), la monoamino-oxidasa (MAO-A) y los receptores de serotonina (5HT1A, 5HT1B, 5HT2A).<sup>3,25-27</sup>

- Hipótesis dopaminérgica

Esta hipótesis está respaldada por el hallazgo de varias variantes genéticas directamente relacionadas con la vía dopaminérgica que se cuentan entre las más fuertemente asociadas con el origen de la enfermedad. La hipótesis está basada en la existencia de desequilibrios de la función dopaminérgica, como la hipofunción de la corteza prefrontal (receptores D1) que contribuye a los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad, y la hiperfunción de la zona subcortical (receptores D2) que contribuye a la aparición de los estados psicóticos de demostrada existencia en esta condición. Se han estudiado múltiples de genes candidatos por su función en las vías por las que transita el metabolismo de la dopamina. Entre ellos se

encuentran: DRD1 (Dopamina receptor D1), DRD2 (Dopamina receptor D2), DRD3 (Dopamina receptor D3), Tiroxina hidroxilasa, SLC6A3, MAOA y MAOB (Monoaminoxidasa A y B). <sup>23-28</sup>

### **Epigenética**

Las modificaciones epigenéticas que experimentan algunos genes pueden servir para regular de manera importante su expresión. Recientemente se ha comenzado a reconocer la importancia potencial de los mecanismos epigenéticos que incluyen la metilación del DNA, modificación de histonas y *splicing* alternativo, unido a la impronta o la desigual expresión de genes en dependencia de su origen parental, en proporcionar respuestas acerca de posibles orígenes de la esquizofrenia.<sup>4,29</sup>

Un número de evidencias experimentales en los últimos años sugiere que la esquizofrenia puede ser el resultado de una aberración epigenética. De ahí que a las hipótesis hiperdopaminérgica e hipoglutamatérgica, se le sume la hipótesis epigenética de la esquizofrenia. Esta última propone que la fisiopatología de la enfermedad se sostiene en cambios en la expresión génica por una estructura aberrante de la cromatina, más que por cambios en la secuencia del ADN. De los múltiples blancos moleculares propuestos en la etiología de la enfermedad, cobra particular importancia la enzima ácido glutámico descarboxilasa, encargada de sintetizar el ácido  $\gamma$  - amino butírico (GABA), en especial la isoforma de 67 kDa, y la reelina, cuyos genes codificantes parecen estar hipermetilados en pacientes con esquizofrenia cuando se los compara con individuos sanos. Esto determina un menor nivel de expresión de la enzima y niveles disminuidos de GABA, lo que involucra íntimamente a este neurotransmisor en el desarrollo de la esquizofrenia.<sup>29,30</sup>

### **Epistasis**

La epistasis constituye un mecanismo de interacción gen-gen, puede presentarse de manera que un gen suprime el efecto de otro o cuando un número de genes interactúan unidos para influir en la expresión del fenotipo. Estudios publicados han mostrado la existencia de este mecanismo entre los involucrados en la genética de la esquizofrenia. Hay descrito un grupo de 14 genes, entre ellos los que mayor asociación muestran son el DISC 1, PDE4B P y DAOA DA.<sup>28,31</sup>

### **Hipótesis Ambiental**

Sin lugar a dudas el principal factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia es la historia familiar, pero no se tienen pruebas suficientes para decir que los factores genéticos son los únicos responsables. Tengamos en cuenta que en una familia no solamente se comparten genes; muchos factores ambientales también son comunes a todos los miembros del núcleo familiar. En estudios gemelares se encontró que los hijos de gemelos monocigóticos que eran discordantes para esquizofrenia tenían un riesgo similar (elevado) de desarrollar la enfermedad, sin importar si eran hijos del gemelo afectado o del sano.<sup>3,4</sup>

Entre los componentes ambientales contamos factores psicosociales, biológicos y físicos

experimentados por el individuo desde el momento de la concepción. Los gemelos monocigóticos tienen la misma carga genética, pero pueden tener diferentes exposiciones ambientales responsables del porcentaje de discordancia, por ejemplo, diferencias en la irrigación sanguínea, posición dentro del útero y complicaciones durante el parto.<sup>20</sup>

Entre los factores de riesgo ambientales, los más fuertemente relacionados con el desarrollo de esquizofrenia son las complicaciones perinatales o intrauterinas, el nacimiento en los meses de invierno, vivir en áreas urbanas y sufrir un evento psicosocial intenso en fecha reciente. Pero, los estudios nos muestran que estos factores no actúan por sí solos; se requiere de la presencia de una susceptibilidad genética; en un principio se pensó que la relación de los factores genéticos y ambientales era aditiva, que el resultado reflejaba la suma de las influencias. Hoy en día se cree que la relación es interactiva, que las repercusiones de las influencias ambientales dependen del genotipo, siendo diferente el resultado de la exposición a la influencia ambiental de diversos individuos susceptibles, pues la sensibilidad a cada estímulo externo está determinada genéticamente.<sup>20,21</sup>

### **Complicaciones perinatales e intrauterinas**

Entre los factores no genéticos, las complicaciones obstétricas y perinatales son las que se relacionan más fuertemente con el desarrollo de esquizofrenia. En estudios retrospectivos se ha visto que los pacientes con esquizofrenia tienen historia de complicaciones de este tipo con mayor frecuencia que la población en general. Por ejemplo, la preeclampsia genera hipoxia fetal y aumenta el riesgo de sufrir esquizofrenia nueve veces. Así mismo, encontraron que en casos de hipoxia fetal el riesgo es proporcional a la severidad de la hipoxia. Pero al igual que los otros factores ambientales, se requiere de una susceptibilidad genética para desarrollar esquizofrenia en la presencia de complicaciones obstétricas y perinatales; esto también ha sido demostrado al observarse en una cohorte de hijos de madres esquizofrénicas que hubo una mayor proporción de complicaciones durante el parto entre los jóvenes que desarrollaron esquizofrenia que entre los que permanecieron sanos y los que desarrollaron trastorno de personalidad esquizotípico. Pero en individuos sin historia familiar de esquizofrenia las complicaciones obstétricas no se relacionaron con el desarrollo de la enfermedad.<sup>20,21</sup>

## **CONCLUSIONES**

La esquizofrenia es una entidad clínica notablemente compleja. La hipótesis más probable en relación con la esquizofrenia es que no se trata de una enfermedad única causada por un proceso fisiopatológico o etiológico único, ni siquiera por un grupo de mecanismos claramente identificados. En la esquizofrenia conviven un grupo heterogéneo de trastornos que comparten algunas características clínicas comunes, pero que pueden ser etiológicamente diversos. Hoy se sabe que la esquizofrenia aparece como resultado de la interacción de múltiples factores

causales, y tanto investigadores como psiquiatras coinciden en afirmar que para que se desarrolle un trastorno esquizofrénico es necesaria una combinación de factores genéticos de predisposición y de factores ambientales. Esta revisión ha hecho énfasis en los factores genéticos mejor estudiados y su vínculo con las hipótesis etiológicas mejor delineadas. Han sido varias las hipótesis que hasta el momento se postulan, y en muchos casos se interrelacionan, aunque sería importante conocer qué papel juega cada una de ellas en las diferentes poblaciones. Se plantea que la hipótesis del neurodesarrollo es la más aceptada por los autores, sin embargo, en la medida que nuevos genes involucrados en el desarrollo del sistema nervioso central sean identificados, así como otros factores relacionados, genéticos y no genéticos, nos encontraremos más cerca de poseer la información necesaria para revelar los mecanismos moleculares que conducen a la esquizofrenia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67-76.
2. Gejman PV, Sanders AR. La etiología de la esquizofrenia. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2012; 72: 227-234
3. Gejman PV, Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33:35-66.
4. Aguilar-Valles A. Identificación de factores genéticos en la etiología de la esquizofrenia. *Acta biol.Coloomb.* [online]. 2011; 16,3:129-38.
5. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: Etiology and Course. *Ann Rev Clin Psycho.* 2004; 55:401-30.
6. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron.* 2006; 52:139-53.
7. ES Lips, LN Cornelisse, RF Toonen, JL Min, CM Hultman. Functional gene group analysis identifies synaptic gene groups as risk factor for schizophrenia. *Molecular Psychiatry.* 2011 1-11
8. AL Richards, L Jones, V Moskina, G Kirov, PV Gejman, DF Levison, AR Sanders, S Purcell, PM Visscher, N Craddock, MJ Owen, P Holmans and MC O'Donovan. Schizophrenia

susceptibility alleles are enriched for alleles that affect gene expression in adult human brain. Molecular Psychiatry. 2011; 1-9

9. S. Hossein Fatemi, and Timothy D. Folson, The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. Schizophrenia Bulletin. 2009; 35,3: 528-48
10. MJ Green, SL Matheson, A Shepherd, C S Weickert and V J Carr. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. Molecular Psychiatry. 2011; 16, 960-72.
11. Jingchun Sun, Leng Han, Zhongming Zhao. Gene – and evidence-based candidate gene selection for schizophrenia and gene feature analysis. Artif Intell Med. 2010; 48 (2-3): 99-106
12. Bassett Anne S, WC Chow Eva, O'Neill Sheri, Brzustowicz Linda. Genetic Insights Into the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 2001; 27: 3.
13. T Kato, Y Abe, H Stotoyama, A Kakita, R Kominami, S Hirokawa, M Ozaki, H Takahashi, and H Nawa. Transient exposure of neonatal mice to reuregulin-1 results in hyperdopaminergic states in adulthood: implication in neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia. Molecular Psychiatry. 2011; 16: 307-20
14. B Morar, M Dragovic, FAV Waters, D Chandler, I Kalaydjieva, and A Jablensky. Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition. Molecular Psychiatry. 2011; 16, 860-66
15. Mathieson, MR Munafo and J Flint. Meta-analysis indicates that common variants at the DISCI locus are not associated with schizophrenia. Molecular Psychiatry. 2012 Jun; 17(6):634-41
16. ST Pohlack, F Nees, M Rutter, SH Witt, V Nieratschker, M Rietschel and H Flor. Risk variant for schizophrenia in the neurogranin gene impacts on hippocampus activation during contextual fear conditioning. Molecular Psychiatry. 2011; 1-2
17. LS Carroll, NM Williams, V Moskvina, E Russell, N Norton, HJ Williams, et al. Evidence for rare and common genetic risk variants for schizophrenia at protein kinase C, alpha. Molecular Psychiatry. 2010; 15:1101-11

18. Hakak Y, Walker JR Li C, et al, Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:4746-51.
19. Pongrac J, Midleton FA, Lewis DA, Levitt P, Mirelman K, Gene expression profiling with DNA microarrays, advancing our understanding of psychiatric disorders. *Neurochem Res.* 2002;27:1049-63
20. Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res.* 2007;97:51.
21. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull.* 2008;34:1083.
22. A Piton, J Gauthier, FF Hamdan RG Lafrenière, Y Yang, E Henrion, et al. Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry.* 2011;16: 867-80
23. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, et al, Gene expression for glutamic acid decarboxylase is Reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:528-78
24. Fatemi SH, Stary JM, Earle JA GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders a reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 KDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res.* 2005;72:109-22
25. Zhang X, Nicholis PJ, Laje G, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Albert PR, et al. A functional alternative splicing mutation in human tryptophan hydroxylase-2. *Molecular Psychiatry.* 2010; 1-8
26. EA Ehli, Y Hu, T Lengyel-Nelson, JJ Hudziak and GE Davies. Identification and functional characterization of three novel alleles for the serotonin transporter-linked polymorphic region. *Molecular Psychiatry* 2011; 1-8
27. Mj Crockett, L Clark, JP Roiser, Oj Robinson, R Cools, HW Chase, et al. Converging evidence for central 5-HT effects in acute tryptophan depletion. *Molecular Psychiatry.* 2011; 1-2

28. F Papaleo, F Yang, S García, J Chen, B Lu, JN Crawley and DR Weinberger. Dysbindin-1 modulates prefrontal cortical activity and schizophrenia-like behaviors via dopamine/D2 pathways. *Molecular Psychiatry*. 2010; 1-14
29. Scolari MJ. Hipótesis epigenética de la esquizofrenia: bases moleculares y modelos experimentales. *Psicofarmacología* (B. Aires); 9(55):29-32.
30. Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, et al. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790:869.
31. NC Andreasen, MA Wilcox, B-C Ho, E Epping, S Ziebell, E Zelen, B Weiss and T Wassink. Statistical epistasis and progressive brain change in schizophrenia: an approach for examining the relationships between multiple genes. *Molecular Psychiatry*. 2011; 1-10

Recibido: 29 de agosto de 2013

Aceptado: 29 de mayo de 2013

*Zoe Robaina Jiménez*. Centro Nacional de Genética Médica: Ave 143 y 31. Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: [zoerobaina@infomed.sld.cu](mailto:zoerobaina@infomed.sld.cu)