

LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

PABLO V. GEJMAN, ALAN R. SANDERS

Center for Psychiatric Genetics, NorthShore University HealthSystem Research Institute, Evanston, Illinois, USA & Department of Psychiatry, The Pritzker School of Medicine and The Division of Biological Sciences, The University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Resumen Las investigaciones realizadas en los últimos años iniciaron una nueva era de conocimiento de los factores de riesgo de la esquizofrenia. Por otra parte, los métodos de estudio del genoma completo han revolucionado el campo del mapeado genético de la esquizofrenia. Estudios genéticos recientes sugieren que la variación genética rara y la variación genética común tienen una función importante en la arquitectura genética de la esquizofrenia, que el modelo poligénico es correcto, e indican una superposición de los factores genéticos que confieren susceptibilidad a la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar y el autismo (pleiotropía). Los programas de resecuenciación del genoma completo permitirán una disección más profunda de la genética molecular de la enfermedad. Uno de los desafíos importantes de la psiquiatría genética es la traducción de las asociaciones estadísticas detectadas en estudios de genoma completo en una mejor comprensión fisiopatológica de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, genoma, etiología, SNP, CNV, poligenia, GWAS, epidemiología

Abstract *The etiology of schizophrenia.* Research conducted in recent years represents a new dawn of knowledge for the risk factors of schizophrenia, and genome-wide approaches have revolutionized the field of genetic mapping of schizophrenia. The aggregate genetic data increasingly support a combination of rare and common genetic variation in schizophrenia, a major role for polygenic inheritance, and a genetic overlap (pleiotropy) of schizophrenia and other psychiatric disorders, such as bipolar disorder and autism. A main challenge for the field is the translation of established genetic associations into a better pathophysiological understanding of schizophrenia. The current and upcoming resequencing programs – both exomes (all exons) and full genomes – and genome-wide transcriptional analyses will allow a more thorough dissection of the molecular genetics of the disorder.

Key words: schizophrenia, genetics, genome, etiology, SNP, CNV, polygenic, GWAS, epidemiology

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por un conjunto variable de síntomas que incluyen el delirio y las alucinaciones –conocidos como los síntomas clásicos de la psicosis– la desorganización del pensamiento, síntomas deficitarios de función cerebral como la reducción de las emociones, el lenguaje y la motivación, la disminución en la función cognitiva, y cambios en tono muscular y actividad, como en el síndrome catatónico. Los síntomas afectivos son muy comunes, particularmente la depresión. La esquizofrenia generalmente comienza durante la adolescencia o la adultez temprana y tiende a presentar un curso crónico

fluctuante acompañado de incapacidad. La prevalencia mediana de la esquizofrenia es 4.0 por 1000¹.

No hay estudios de laboratorio patognomónicos de la esquizofrenia. Su diagnóstico es primariamente clínico, pero altamente replicable en manos de profesionales expertos²⁻⁴. Tampoco hay tratamientos curativos o basados en un conocimiento patofisiológico de la esquizofrenia. Las medicaciones antipsicóticas disminuyen el delirio y las alucinaciones pero son poco efectivas para el tratamiento de los síntomas negativos, presentando efectos tóxicos ocasionalmente graves. Aunque una minoría de pacientes con esquizofrenia es capaz de trabajar, estudiar, mantener vidas independientes, o tener relaciones familiares normales, la esquizofrenia se asocia frecuentemente con disfunción familiar y social, global y profunda. La tasa de mortalidad de los enfermos con esquizofrenia es elevada, una característica observada en los últimos años¹, y es explicada por el suicidio durante

Recibido: 10-II-2012

Aceptado: 19-III-2012

Dirección Postal: Dr. Pablo V. Gejman, NorthShore University Health System, 1001 University Place, Evanston, Illinois 60201, USA
Fax: (001-224) 364-7570 e-mail: pgejman@uchicago.edu

la fase temprana de la enfermedad, y posteriormente por las complicaciones cardiovasculares debidas en parte a la alta frecuencia de adicción a la nicotina.

Etiología de la esquizofrenia

Los estudios epidemiológicos han establecido que numerosos factores confieren riesgo de esquizofrenia. Muchos de estos actúan durante el período temprano del desarrollo cerebral (Fig. 1) pero otros son más comunes durante la adolescencia y la edad adulta como, por ejemplo, el abuso de la marihuana⁵. La mayoría de los factores de riesgo ambientales actúan durante el embarazo (virus herpes simplex tipo 2, gripe, rubéola, toxoplasmosis, niveles de vitamina D, y las hambrunas)⁶⁻¹² o el parto: incompatibilidad de Rh, extracción con asistencia de aspiradora, hipoxia, pre-eclampsia, la muerte de un familiar cercano durante el primer trimestre del embarazo (probablemente reflejando un efecto del estrés grave), y la deficiencia materna de hierro¹³⁻¹⁷. El lugar de nacimiento urbano confiere riesgo así como el nacimiento en invierno, posiblemente vinculado a exposiciones infecciosas¹⁸. Otras

susceptibilidades son de carácter inmunológico como las enfermedades auto-inmunes (artritis reumatoide, síndrome de Guillain-Barré, hepatitis autoinmune, tirotoxicosis y la enfermedad de Crohn) en donde la historia familiar de enfermedad auto-inmune también confiere riesgo^{19,20}. Otros antecedentes incluyen el traumatismo craneano²¹, la epilepsia y las convulsiones febriles en niños²² y las deformaciones serias¹⁴.

La historia familiar de esquizofrenia es el factor de riesgo individual más grande (hermano con esquizofrenia, padre, madre, o los dos con esquizofrenia)¹⁸. La edad paterna elevada confiere riesgo para la esquizofrenia²³ y se debe notar que la edad paterna avanzada se asocia con defectos del desarrollo en general. Aunque el efecto de la edad paterna es relativamente pequeño comparado con el efecto de la historia familiar de esquizofrenia, la tendencia secular de retardo de la paternidad de la población occidental, predice que este factor de riesgo aumentara su efecto atribuido porque depende directamente de la frecuencia de exposición en la población.

Dos limitaciones merecen ser notadas: Poco es sabido sobre la posible interacción de factores genéticos y

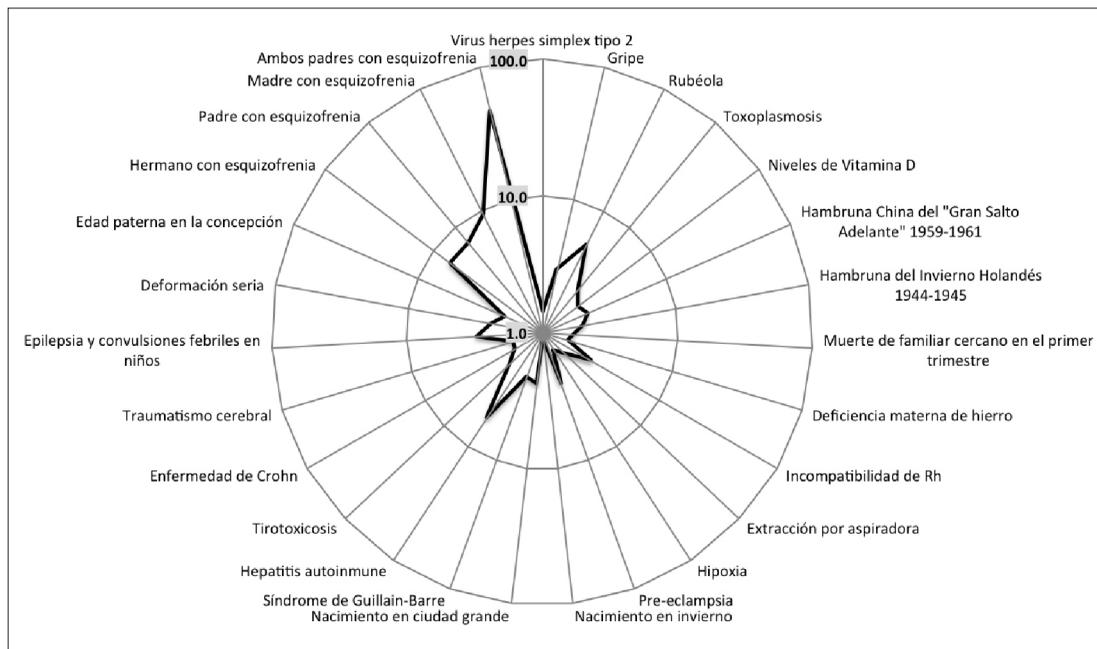


Fig. 1.— Factores de riesgo de la esquizofrenia. La figura muestra los Riesgos Relativos (RR) para los factores de riesgo de la esquizofrenia demostrados en estudios epidemiológicos. El axis Y es presentado en escala logarítmica para acomodar el gran rango del tamaño de los efectos, pero exagera los efectos ambientales que en realidad son muy pequeños. La mayoría de los factores de riesgo ambientales actúan durante el periodo temprano de desarrollo cerebral (por ejemplo, durante el embarazo y el periodo neonatal). El factor de riesgo más grande es la historia familiar de esquizofrenia (los estudios de adopción demostraron que el mecanismo de trasmisión es genético). Es concebible que los factores de riesgo ambientales interaccionen con factores genéticos, pero la evidencia no es definitiva. Notas histórica: La hambruna de Invierno Holandesa de 1944 fue la consecuencia del embargo de los transportes de comida y la limitación de las raciones de alimentos en la región Occidental de Holanda impuesta por el ejército Nazi. La Hambruna China de 1959-1961 ocurrió durante el período del Gran Salto Adelante ('Great Leap Forward') y fue la consecuencia, en parte, de la colectivización de la agricultura y el Lisenkoismo (basado en el rechazo de los principios de Mendel en la agricultura), los cuales causaron una falla catastrófica en la producción de alimentos.

no-genéticos y no hay una teoría unificada de la esquizofrenia que explique los factores de riesgo conocidos o los mecanismos específicos a través de los cuales los factores de riesgo confieren susceptibilidad.

La observación clásica que el riesgo de psicosis es elevado en hijos adoptados de padres con esquizofrenia es fundamental porque indica un mecanismo específico de transmisión, la transmisión genética (para una revisión detallada ver²⁴). La concordancia de la esquizofrenia de los gemelos homocigóticos es 40-50%²⁵. La concordancia incompleta puede ser explicada por mecanismos epigenéticos (modificaciones heredables de las propiedades químicas del ADN que no involucran cambios de secuencia). Por otra parte, la concordancia de los gemelos dicigóticos es mucho menor (6-10%)²⁵. La diferencia en la concordancia de gemelos homocigóticos *versus* gemelos dicigóticos descarta un modelo mendeliano simple, porque el factor de disminución de la identidad genética entre gemelos monocigóticos y gemelos dicigóticos es 2, pero el factor correspondiente de disminución del riesgo de la esquizofrenia es > 5. Los estudios de gemelos también permiten cuantificar la heredabilidad, es decir, la contribución relativa de los factores genéticos, distinta de la concordancia, y que en el caso de la esquizofrenia, es muy alta (80%)²⁵.

La gran variedad etiológica y la ausencia de pistas fisiopatológicas de la esquizofrenia, y su influencia sobre las estrategias de investigación

Su marcada heterogeneidad etiológica indica que la esquizofrenia es una enfermedad con numerosos y variados mecanismos patofisiológicos primarios que últimamente afectan la función cerebral. En la ausencia de lesiones anatómicas focales o de hipótesis bien definidas, los mecanismos biológicos de la esquizofrenia han sido difíciles de definir. Las estrategias del estudio de genoma completo no presuponen el conocimiento patofisiológico de la enfermedad, es decir, los defectos genéticos son descubiertos a través del mapeo genético simple. Por esta razón, las estrategias de mapeo genético comprensivas son fundamentales en la investigación biológica de las enfermedades psiquiátricas.

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS, 'Genome Wide Association Study')

La estrategia del GWAS está basada en el desequilibrio de ligamiento (LD, 'linkage disequilibrium') que refiere a la asociación entre alelos de dos o más *loci* genéticos (*loci* es el plural de locus, que indica una localización puntual en el genoma). Los polimorfismos usados en el mapeo genético típicamente son SNPs (SNPs: *Single Nucleotide Polymorphisms*, en inglés, o polimorfismos

de nucleótido único). Los SNPs son polimorfismos de dos alelos y constituyen la variación genética más común (se han caracterizado más de 4 millones de SNPs) e informativa (porque tienen altas frecuencias alélicas) del genoma humano. El LD, en el contexto de GWAS, se refiere a la asociación de uno o más SNP con el fenotipo clínico (o alternativamente, con un fenotipo cuantitativo) de la enfermedad.

El GWAS explora sistemáticamente el genoma entero. La gran mayoría de secuencias intra-génicas así como de las secuencias entre los genes se analizan simultáneamente. Por lo tanto, la estrategia de GWAS no depende de asunciones patofisiológicas de mecanismo específico (la hipótesis primaria del GWAS simplemente es que existen factores de susceptibilidad genéticas para el rasgo [fenotipo] estudiado). De acuerdo al sitio www.genome.gov/GWASstudies (al día 20/12/2011) se han descrito 2011 genes asociados a un rasgo fenotípico o una o más enfermedades complejas con una $p < 5 \times 10^{-8}$. Los ejemplos incluyen asma, obesidad, cáncer de mama, enfermedad de Parkinson, cáncer de próstata, lupus eritematoso agudo, diabetes tipo 2, entre otras^{26, 27}.

Resultados agregados de GWAS: El modelo poligénico

Debido a que los efectos genéticos de la esquizofrenia son generalmente muy pequeños, fue necesario el análisis combinado de múltiples muestras clínicas y bancos de datos grandes de GWAS para la detección de señales genómicas individuales^{3, 28, 29}. La esquizofrenia presenta efectos genéticos individuales pequeños ("odds ratio"³⁰ = 1.1-1.5. "Odds Ratio" es el cociente entre la probabilidad de riesgo conferida por la variante genética de riesgo y la probabilidad de riesgo en su ausencia). Los resultados de GWAS y de los estudios epidemiológicos sugieren un modelo poligénico de la esquizofrenia, numerosos *loci* en el genoma humano, cada uno con efecto individual muy pequeño, incluso infinitesimal, e incrementan en el agregado el riesgo de enfermedad en forma substancial^{31, 32}. Esto también explica una fracción substancial de la heredabilidad^{28, 33}. Por otra parte, si la evidencia del modelo poligénico de esquizofrenia se explica por variación genética común, o refleja el desequilibrio de ligamiento con variación genética rara, o una combinación de ambos tipos de variación genética, es objeto actual de investigación.

Locí individuales de esquizofrenia de GWAS

En el estudio más grande de GWAS hasta la producción de esta revisión³³, 7 *loci* cromosomales obtuvieron significancia estadística genómica total: 1p21.3, 2q32.3,

6p21.32-p22.1, 8p23.2, 8q21.3, 10q24.32-q24.33, y 18q21.2. Se debe notar que debido al gran número de comparaciones estadísticas, el umbral de significancia de GWAS requiere un valor de $p < 5 \times 10^{-8}$,³⁴ y típicamente, solo un pequeño número de *loci* es detectado. Como en otras enfermedades complejas, las asociaciones de GWAS son con genes que no eran previamente sospechados de estar involucrados con la enfermedad o en regiones del genoma sin genes (“zonas desierto”).

La asociación genética estadísticamente más significativa y mejor replicada de la esquizofrenia es con polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21.^{3, 28, 29, 33}. El MHC es la región con más densidad de genes en el genoma humano³⁵ y su variación genética confiere susceptibilidad a numerosas enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas³⁵.

Otro locus de susceptibilidad de especial interés es localizado en el cromosoma 1p21.3. Esta región contiene el *microRNA 137* (*MIR137*), un regulador del desarrollo neuronal³³. Es interesante que otros 4 *loci* de susceptibilidad de esquizofrenia que alcanzaron significancia de genoma completo ($p < 5 \times 10^{-8}$) en el mismo estudio son también regulados por *MIR137*. Este hallazgo sugiere que anomalías de la regulación por *MIR137* (todavía por caracterizar) tienen importancia etiológica en la esquizofrenia³³.

Hay ciertas limitaciones del GWAS que requieren atención: (1) las señales de GWAS no son derivadas directamente de la variación causal sino de polimorfismos ligados (los polimorfismos previamente utilizados en GWAS fueron seleccionados por ser comunes e informativos de muchos otros SNPs, no por sus propiedades funcionales, lo cual hace improbable que los GWAS SNPs sean los SNPs causales de esquizofrenia –pero los SNPs causales están en la proximidad de los *loci* asociados), y (2) GWAS no explora alelos raros en forma directa. Estas limitaciones pueden ser superadas por los estudios de secuenciación genómica.

Variaciones de número de copia (del inglés, *Copy Number Variations*; CNVs). La evidencia de que ciertas inserciones o deleciones cromosomales predisponen a la esquizofrenia es convincente³⁶. Los efectos fenotípicos de los CNVs tienden a ser más profundos que los efectos fenotípicos producidos por cambios puntuales porque afectan uno o más genes, y tienden a tener frecuencia alélica baja, una evidencia indirecta que estos CNVs son excluidos por mecanismos evolucionarios, o alternatively, son recientes o *de novo*; por ejemplo, el resultado de mutaciones en células germinales de los padres. No es sorprendente entonces que los CNVs *de novo* tienden a asociarse con enfermedades que se expresan a temprana edad y producen fenotipos graves.

La observación que la esquizofrenia presenta un marcado efecto negativo sobre la fertilidad^{37, 38} tiene gran

interés teórico: ¿Cómo se explica que la esquizofrenia mantenga su prevalencia en la población en ausencia de evidencia de compensación reproductiva en hermanos y padres? Esta aparente contradicción puede resolverse por la hipótesis que la esquizofrenia es causada en parte por mutaciones *de novo*, en la línea germinal paterna²³. El mecanismo molecular probablemente es un “error de copia”, el cual fue postulado originalmente por Lionel Penrose³⁹. Esta hipótesis es consistente con el incremento de riesgo conferido por la elevada edad paterna y con los recientes descubrimientos de asociación de *de novo* CNVs y la esquizofrenia.

La evidencia actual sugiere que los CNVs asociados con esquizofrenia son: 1q21.1, 2p16.3 (NRXN1), 3q29, 7q36.3 (VIPR2), 15q13.2, 16p11.2, 16p13.11, 17q12, y 22q11.21 (para una revisión más detallada ver³⁶). Actualmente, no hay evidencia que CNVs más comunes confieran riesgo de esquizofrenia, pero su estudio se encuentra en una fase incipiente. El síndrome velocardiofacial es causado por una deleción de aproximadamente 3 megabases en 22q11.21 (22qDS, ‘22q deleción síndrome’)⁴⁰⁻⁴². Treinta por ciento de los portadores de 22qDS presentan psicosis, y la mayoría de ellos esquizofrenia⁴². 22qDS es asociado con muerte prematura⁴³, por lo tanto su diagnóstico temprano es particularmente importante, especialmente para evaluar y tratar complicaciones del síndrome 22qDS, (por ejemplo, la enfermedad cardíaca congénita grave, defectos palatinos, hipocalcemia, otras anomalías de conducta, etc.)^{44, 45} (Tabla).

Pleotropía

Una característica interesante de las CNVs asociadas con enfermedades psiquiátricas es la pleotropía, un término que denota la propiedad de muchos genes de afectar múltiples fenotipos.

Superposición genética de la esquizofrenia y el trastorno bipolar

Los estudios familiares han demostrado una superposición limitada del riesgo familiar de la esquizofrenia y de la enfermedad bipolar. Por ejemplo, la enfermedad esquizoafectiva está sobre-representada en familias indexadas a través de un individuo con esquizofrenia como a través de un individuo con enfermedad bipolar⁴⁶. La evidencia genética molecular más convincente proviene del meta-análisis de dos estudios grandes de GWAS, uno de esquizofrenia, el otro de la enfermedad bipolar^{33, 47}. El meta-análisis fue limitado al grupo de SNPs con la significancia más elevada en cada estudio individual. Después de descartar los controles comunes a ambos estudios, la muestra analizada incluyó 30 000 personas. Para cada uno de los SNPs seleccionados, el

meta-análisis utilizó la probabilidad estadística hallada en cada uno de los estudios individuales, indexada para cada SNP, en los valores de p (la alternativa, el análisis de asociación combinado de los genotipos individuales de cada SNP de cada estudio hubiera requerido el acceso a

los datos en bruto, lo cual no fue posible en el momento del análisis, pero es parte de los planes futuros). El meta-análisis identificó significancia del genoma completo ($p < 5 \times 10^{-8}$) en tres *loci* cromosomales: (1) *calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit (CACNA1C)*.

SNP	Cr	Mb	P	OR (95% CI)	Gen	Distancia (kb)
rs1625579	1p21.3	98.3	1.59×10^{-11}	1.12 (1.09-1.16)	<i>microRNA 137 (MIR137)</i>	intragénico
rs17662626	2q32.3	193.7	4.65×10^{-8}	1.20 (1.13-1.26)	<i>prostate-specific transcript 1 (PCGEM1)</i>	343
rs2239547	3p21.1	52.8	7.83×10^{-9}	1.12 (1.08-1.16)	<i>inter-alpha (globulin) inhibitor H4 (ITIH4)</i>	intragénico
rs2021722	6p21.3-p22.1	30.3	2.18×10^{-12}	1.15 (1.11-1.19)	<i>tripartite motif containing 26 (TRIM26)</i>	intragénico
rs10503253	8p23.2	4.2	4.14×10^{-8}	1.11 (1.07-1.15)	<i>CUB and Sushi multiple domains 1 (CSMD1)</i>	intragénico
rs7004633	8q21.3	89.8	2.75×10^{-8}	1.10 (1.07-1.14)	<i>matrix metalloproteinase 16 (MMP16)</i>	421
rs10994359	10q21.2	61.9	2.45×10^{-8}	1.22 (1.15-1.29)	<i>ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G) (ANK3)</i>	intragénico
rs7914558	10q24.32-q24.33	104.8	1.82×10^{-9}	1.10 (1.07-1.13)	<i>cyclin M2 (CNNM2)</i>	intragénico
rs548181	11q24.2	125.0	8.87×10^{-7}	1.11 (1.07-1.16)	<i>STT3, subunit of the oligosaccharyltransferase complex, homolog A (S. cerevisiae) (STT3A)</i>	1
rs4765905	12p13.33	2.2	7.01×10^{-9}	1.11 (1.07-1.15)	<i>Canales de Ca, voltaje-dependientes tipo, L (CACNA1C)</i>	intragénico
rs17512836	18q21.2	51.3	1.05×10^{-6}	1.23 (1.14-1.31)	<i>transcription factor 4 (TCF4)</i>	intragénico

Gen	Evidencia de pleotropía (vía estudios de GWAS y/o CNV)	Bibliografía
<i>MIR137</i>	Retraso mental para <i>MIR137</i> y también para <i>DPYD</i> , <i>dihydropyrimidine dehydrogenase</i>	55-60
<i>PCGEM1</i>	No	
<i>ITIH4</i>	Para trastorno bipolar, también para genes adyacentes, ergo, <i>ITIH3</i>	33,61
<i>TRIM26</i>	La región MHC está asociada con numerosas enfermedades autoinmunes, infecciosas, inflamatorias	
<i>CSMD1</i>	Autismo, problemas de aprendizaje, posiblemente para disfunción cognitiva	62,63
<i>MMP16</i>	Autismo	64
<i>ANK3</i>	Trastorno bipolar	6
<i>CNNM2</i>	No	
<i>STT3A</i>	No	
<i>CACNA1C</i>	Trastorno bipolar; posiblemente depresión, retraso en el desarrollo, narcolepsia	33, 65, 67-69
<i>TCF4</i>	Síndrome de Pitt-Hopkins	29, 70-74

Los SNPs corresponden a loci con asociación significativa a nivel de genoma completo (GWS; 'genome wide significant') de la fase 1 y/o en el meta-análisis de GWAS (8 loci)³³ o en el análisis combinado de la esquizofrenia y el trastorno bipolar (3 loci)^{33,47}. Para la región MHC (con múltiples GWS SNPs), solo un SNP es presentado por motivos de simplicidad (lo mismo con 10q24.32 q24.33 y con 18q21.2, cada uno con dos GWS SNPs). La fase 1 consistió en el GWAS de 9 394 casos de esquizofrenia y 12 462 controles. La fase 2 consistió en el análisis de replicación con muestras independientes. El análisis combinado de 1 y 2 incluyó 17 836 casos de esquizofrenia y 33 859 controles. El análisis combinado de la esquizofrenia y el trastorno bipolar incluyó 16 374 casos y 14 044 controles. La significación y la razón de riesgo se presentan únicamente para los análisis de las fases 1 y 2 combinados de 8 loci de susceptibilidad a la esquizofrenia y para el análisis combinado de la esquizofrenia y el trastorno bipolar de 3 loci. Las significancias fueron ajustadas por GC (control genómico) entre corchetes con el objeto de controlar por estratificación poblacional. La razón de riesgo (OR; 'odds ratio') corresponde al alelo de riesgo. Mb es la posición en megabases (hg18). El gen más cercano (o el microARN) están listados. Kb indica la distancia en kilo bases entre el SNP asociado y el gen más cercano.

(2) *ankyrin 3, node of Ranvier (ankyrin G) (ANK3)*. (3) La región de los genes *inter-alpha (globulin) inhibitor H3 y H4 (ITIH3-ITIH4)*.

Superposición genética entre la esquizofrenia, el autismo y otros síndromes neuropsiquiátricos

Varios CNVs implicados en esquizofrenia presentan asociaciones con autismo, retraso mental, dificultades del aprendizaje, epilepsia, y con síndromes del desarrollo neurológico⁴⁸.

El CNV en 16p11.2 expone una situación especialmente interesante^{36, 49, 50} que ilustra mecanismos genéticos asociados con la pleotropía. La penetrancia del CNV 16p11.2 es incompleta y la expresión clínica muy variable, dependiendo del número de copias genómicas: Las duplicaciones se asocian más fuertemente con esquizofrenia y microcefalia, pero las deleciones tienden a presentar autismo, macrocefalia y problemas de la conducta. Otros síndromes psiquiátricos asociados con el síndrome 16p11.2, como por ejemplo el déficit de atención con hiperactividad, retrasos del desarrollo neurológico, anomalías congénitas y convulsiones se observan en casos de duplicaciones de 16p11.2 y también en casos de deleciones. La región 16p11.2 incluye 26 genes anotados y otros tres genes duplicados en cada duplicación segmental lateral. El elevado número de genes podría explicar la heterogeneidad y complejidad del cuadro clínico. Dada la relativa rareza de los CNVs asociados con la esquizofrenia, los resultados disponibles no permiten la cuantificación precisa de la superposición genética entre los diferentes fenotipos clínicos.

Otras superposiciones genéticas de la esquizofrenia

Ocasionalmente las relaciones pleotrópicas parecen sorprendentes a primera vista. Por ejemplo, el análisis reciente de las relaciones pleotrópicas entre las enfermedades complejas con datos de GWAS en la base de datos del Instituto Nacional de Recursos del Genoma Humano (*The National Human Genome Research Institute's Catalog*) detectó una asociación entre la esquizofrenia y ciertos marcadores genéticos asociados con los niveles de hierro sérico (es decir, las mismas secuencias de DNA muestran asociación con ambos rasgos fenotípicos)⁵¹. Esta observación no es totalmente sorprendente. La evidencia epidemiológica sugiere que la deficiencia materna de hierro durante el embarazo puede aumentar el riesgo subsecuente de esquizofrenia en los hijos¹⁷ (ver Fig. 1).

En conclusión, los estudios recientes de genoma completo han mostrado asociaciones estadísticamente robustas entre la esquizofrenia y la variación genómica común (SNPs) y rara (CNVs). La pleotropía entre enfermedades psiquiátricas es sorpresivamente marcada. Estas observaciones, a largo plazo, tendrán su sitio en la

clasificación de las enfermedades psiquiátricas. Con todo, nuestro conocimiento de la genética de la esquizofrenia es todavía muy embrionario y el porcentaje de la heredabilidad que es explicado por mapeo de *loci* individuales es pequeña.

Los objetivos de la investigación genética de la esquizofrenia pueden sintetizarse, en parte, de la siguiente manera:

(1) Encontrar todos los *loci* genómicos involucrados en su patofisiología y definirlos en forma individual (¿Cuáles genes? ¿Cuáles secuencias intergénicas?). Este objetivo tiene implicaciones diagnósticas y farmacológicas.

(2) Explicar los mecanismos biológicos a través de los cuales los *loci* genómicos de enfermedad son expresados. Actualmente es relativamente simple establecer los genotipos comunes y los raros del genoma. Sin embargo, el estudio de los mecanismos que median las relaciones entre genotipo y fenotipo son todavía difíciles de establecer, en particular cuando las asociaciones genéticas están localizadas en secuencias del genoma que no codifican genes.

(3) Construir modelos de integración de factores de riesgo genético con los factores de riesgo no genéticos y definir los modelos genéticos de transmisión familiar (lo cual probablemente requiera componentes epistáticos, es decir, interacciones entre genes, y epigenéticos, es decir, el estudio de los fenotipos heredables por mecanismos que no involucran un cambio en la secuencia del ADN).

(4) Explicar las susceptibilidades genéticas en el contexto histórico de la evolución humana.

Estos objetivos son ambiciosos y nuestro conocimiento de la esquizofrenia es todavía incipiente. Sin embargo, los recientes avances en la genética son motivos de optimismo. El Proyecto del Genoma Humano esta generando caracterización detallada de la variación genética humana así como su significado funcional (www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml). Las colaboraciones internacionales de escala gigante muestran un nuevo estilo de interacción científica que está basado en el acceso de la comunidad científica a recursos clínico-moleculares de bancos de depósito de datos y materiales biológicos (www.nimhgenetics.org/nimh_human_genetics_initiative), que incluyen grandes muestras de investigación compuestas por familias, casos y controles, con genotipos de SNPs que cubren todo el genoma^{3, 52-54}. Estos recursos facilitan en forma significativa el estudio de efectos genéticos pequeños en modelos complejos. Los próximos años revelarán los resultados de secuenciamiento completo en muestras clínicas grandes, así como la caracterización de la expresión de genes en el genoma completo en condiciones basales y de perturbación farmacológica en experimentos de gran escala. Esta nueva información hará posible la definición de las vías génicas funcionales relacionadas con la patofisiología genética de la esquizofrenia.

Conflictos de interés: Los autores no presentan conflictos de intereses relacionados con el trabajo de revisión.

Bibliografía

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, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33: 35-66.
3. Shi J, Levinson DF, Duan J, et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 753-7.
4. Kendler KS, Karkowski LM, Walsh D. The structure of psychosis: latent class analysis of probands from the Roscommon Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 492-9.
5. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1269-74.
6. Mortensen PB, Pedersen CB, Hougaard DM, et al. A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizophr Res* 2010; 122: 257-63.
7. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32: 200-2.
8. Brown AS, Cohen P, Greenwald S, Susser E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 438-43.
9. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 767-73.
10. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 889-94.
11. St Clair D, Xu M, Wang P, et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294: 557-62.
12. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 25-31.
13. Palmer CG, Turunen JA, Sinsheimer JS, et al. RHD maternal-fetal genotype incompatibility increases schizophrenia susceptibility. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1312-9.
14. Dalman C, Allebeck P, Cullberg J, Grunewald C, Koster M. Obstetric complications and the risk of schizophrenia: a longitudinal study of a national birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 234-40.
15. Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 351-66.
16. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 146-52.
17. Sorensen HJ, Nielsen PR, Pedersen CB, Mortensen PB. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophr Bull* 2011; 37: 982-7.
18. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 603-8.
19. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999; 25: 625-38.
20. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disorders* 2010; 12: 638-46.
21. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR, Cannon M. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011; 37: 1104-10.
22. Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Madsen KM, Olsen J, Mortensen PB. Febrile seizures and risk of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 73: 343-9.
23. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 361-7.
24. Kety SS. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 720-7.
25. Cardno AG, Gottesman I. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12-7.
26. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9362-7.
27. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747-53.
28. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748-52.
29. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009; 460: 744-7.
30. Tapia JA, Nieto FJ. [Razon de posibilidades: a proposed translation of the term odds ratio]. *Salud Publica Mex* 1993; 35: 419-24.
31. Gottesman, II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967; 58: 199-205.
32. Risch N. Genetic linkage and complex diseases, with special reference to psychiatric disorders. *Genet Epidemiol* 1990; 7: 3-16.
33. Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011; 43: 969-76.
34. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol* 2008; 32: 227-34.
35. Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 179-92.
36. Levinson DF, Duan J, Oh S, et al. Copy Number Variants in Schizophrenia: Confirmation of Five Previous Findings and New Evidence for 3q29 Microdeletions and VIPR2 Duplications. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 302-16.
37. McGrath JJ, Hearle J, Jenner L, Plant K, Drummond A, Barkla JM. The fertility and fecundity of patients with psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 441-6.
38. Laursen TM, Munk-Olsen T. Reproductive patterns in psychotic patients. *Schizophr Res* 2010; 121: 234-40.
39. Penrose LS. Parental age and mutation. *Lancet* 1955; 269: 312-3.
40. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 141-2.
41. Pulver AE, Nestadt G, Goldberg R, et al. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182: 476-8.
42. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 940-5.

43. Bassett AS, Chow EW, Husted J, et al. Premature death in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 324-30.
44. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: a distinctive behavioral phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 142-7.
45. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011; 159: 332-9.
46. Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, et al. A controlled family study of chronic psychoses. Schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 328-36.
47. Sklar P, Ripke S, Scott LJ, et al. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011; 43: 969-76.
48. Merikangas AK, Corvin AP, Gallagher L. Copy-number variants in neurodevelopmental disorders: promises and challenges. *Trends Genet* 2009; 25: 536-44.
49. McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet* 2009; 41: 1223-7.
50. Shinawi M, Liu P, Kang SH, et al. Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J Med Genet* 2010; 47: 332-41.
51. Sivakumaran S, Agakov F, Theodoratou E, et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 607-18.
52. Manolio TA, Rodriguez LL, Brooks L, et al. New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *Nat Genet* 2007; 39: 1045-51.
53. Suarez BK, Duan J, Sanders AR, et al. Genomewide linkage scan of 409 European-ancestry and African American Families with Schizophrenia: Suggestive evidence of linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the Combined sample. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 315-33.
54. Sanders AR, Levinson DF, Duan J, et al. The Internet-Based MGS2 Control Sample: Self Report of Mental Illness. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 854-65.
55. Bakkeren JA, De Abreu RA, Sengers RC, Gabreels FJ, Maas JM, Renier WO. Elevated urine, blood and cerebrospinal fluid levels of uracil and thymine in a child with dihydrothymine dehydrogenase deficiency. *Clin Chim Acta* 1984; 140: 247-56.
56. Van Kuilenburg AB, Vreken P, Abeling NG, et al. Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 1999; 104: 1-9.
57. Willemsen MH, Valles A, Kirkels LA, et al. Chromosome 1p21.3 microdeletions comprising DPYD and MIR137 are associated with intellectual disability. *J Med Genet* 2011; 48: 810-8.
58. Carter M, Nikkel S, Fernandez B, et al. Hemizygous deletions on chromosome 1p21.3 involving the DPYD gene in individuals with autism spectrum disorder. *Clin Genet* 2011; 80: 435-43.
59. Noor A, Whibley A, Marshall CR, et al. Disruption at the PTC1D1 Locus on Xp22.11 in Autism spectrum disorder and intellectual disability. *Sci Transl Med* 2010; 2: 49ra68.
60. van Kuilenburg AB, Meijer J, Mul AN, et al. Analysis of severely affected patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency reveals large intragenic rearrangements of DPYD and a *de novo* interstitial deletion del(1)(p13.3p21.3). *Hum Genet* 2009; 125: 581-90.
61. Scott LJ, Muglia P, Kong XQ, et al. Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 7501-6.
62. Glancy M, Barnicoat A, Vijeratnam R, et al. Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 37-43.
63. Swaminathan S, Kim S, Shen L, et al. Genomic Copy Number Analysis in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: An ADNI Study. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011: 729478.
64. Borg I, Squire M, Menzel C, et al. A cryptic deletion of 2q35 including part of the PAX3 gene detected by breakpoint mapping in a child with autism and a *de novo* 2;8 translocation. *J Med Genet* 2002; 39: 391-9.
65. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40: 1056-8.
66. Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011.
67. Abdelmoity AT, Hall JJ, Bittel DC, Yu S. 1.39 Mb inherited interstitial deletion in 12p13.33 associated with developmental delay. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 198-203.
68. Shimada M, Miyagawa T, Kawashima M, et al. An approach based on a genome-wide association study reveals candidate loci for narcolepsy. *Hum Genet* 2010; 128: 433-41.
69. Liu Y, Blackwood DH, Caesar S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 2-4.
70. Whalen S, Heron D, Gaillon T, et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt-Hopkins syndrome: Clinical score and further delineation of the TCF4 mutational spectrum. *Hum Mutat* 2012; 33: 64-72.
71. Steinberg S, de Jong S, Andreassen OA, et al. Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2011; 20:4076-81.
72. Amiel J, Rio M, de Pontual L, et al. Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 988-93.
73. Zweier C, Peippo MM, Hoyer J, et al. Haploinsufficiency of TCF4 causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet* 2007; 80: 994-1001.
74. Brockschmidt A, Todt U, Ryu S, et al. Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1488-94.