



Actualidades en Psicología

ISSN: 0258-6444

actualidades.psicologia@ucr.ac.cr

Instituto de Investigaciones Psicológicas

Costa Rica

Raventós Vorst, Henriette

Bases genéticas de la esquizofrenia: "Nurture vrs Nature"

Actualidades en Psicología, vol. 19, núm. 106, 2003, pp. 131-138

Instituto de Investigaciones Psicológicas

Jan sosé, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=133217953007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Bases genéticas de la esquizofrenia: “Nurture vrs Nature”

Henriette Raventós Vorst ^(*)

Universidad de Costa Rica

Resumen. El presente artículo revisa la evidencia científica que muestra la heredabilidad de la esquizofrenia, su forma de herencia compleja y la posible heterogeneidad genética y ambiental. Se presentan las regiones cromosómicas que han sido ligadas a la enfermedad y algunos de los genes candidatos. El objetivo es presentar los resultados más importantes en el campo de la investigación genética de la enfermedad. Aunque se acepta que factores ambientales deben estar presentes en la etiopatogenia de la enfermedad, no se profundiza en ellos. Finalmente, se comenta el modelo lamarquiano sugerido por el Prof. Bolaños. El fin es transmitir que en la actualidad no hay contradicción entre el modelo biólogo o psicológico que explicaban esta enfermedad. La concepción moderna une ambos modelos: se considera una enfermedad del neurodesarrollo en la que participan factores genéticos, factores epigenéticos y noxas ambientales, incluyendo los factores psicosociales.

Palabras clave: esquizofrenia, herencia compleja, heterogeneidad genética.

Abstract. The present article reviews the scientific evidence demonstrating the heritability of schizophrenia, its complex mode of inheritance and possible genetic and environmental heterogeneity. Linked chromosomal loci and candidate genes are presented. The objective is to present the most important results in the field of schizophrenia genetics. Although the participation of environmental factors in the etiology of this disorder is widely accepted, they are not discussed in this paper. Finally, the lamarkian model presented by Prof. Bolaños is discussed. The goal is to convince that there is no contradiction between the psychological and biological model at present. The modern view of schizophrenia unifies both models: the disorder is considered as a neurodevelopmental disorder with disease susceptibility causing genes, epigenetic factors and environmental noxa, including psychosocial factors.

Key Words: Schizophrenia, complex inheritance, genetic heterogeneity.

^(*) Dirección postal: Centro de Investigaciones en Biología Celular y Molecular, Ciudad de la Investigación, Universidad de Costa Rica. Ce: hravento@racsa.co.cr

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad común, severa y discapacitante. El riesgo de padecer la enfermedad durante la vida de una persona es de aproximadamente un 1% a nivel mundial (Gottesman, 1991). Los estudios epidemiológicos han identificado una serie de factores de riesgo en el desarrollo de esta enfermedad. Entre ellos se pueden mencionar complicaciones obstétricas y perinatales, atrasos en el desarrollo psicomotor, exposición a virus, nacimiento durante el invierno, bajo coeficiente intelectual, ciertas características de la personalidad y el uso de drogas ilícitas (Owen, 2003). La heredabilidad de la enfermedad se ha calculado en aproximadamente el 80% (Owen, 2003).

Actualmente se acepta que la esquizofrenia es el resultado de una combinación entre varios genes, posiblemente cada uno de ellos con un efecto menor, que actúan junto a procesos epigenéticos y factores ambientales, durante el desarrollo del sistema nervioso (Harrison y Owen, 2003). Aunque los elementos no actúan en forma aislada, la investigación en esquizofrenia los enfoca en forma independiente, sin que por ello se asuma que uno es más importante que otro o que sean independientes unos de otros.

En la siguiente sección, se profundiza sobre la evidencia que demuestra la participación genética en la etiología de la esquizofrenia, en respuesta al artículo del Prof. Bolaños, y se detallan los resultados positivos en esta línea. Aunque los factores ambientales también juegan un papel importante, esta réplica se limita a discutir las bases genéticas. No por ello se obvia la participación del ambiente en la etiopatogenia de esta compleja y severa enfermedad.

Estudios familiares, de gemelos y de adopciones

Como se afirma en el artículo que acompaña a éste, los estudios familiares, de gemelos y de adopciones han mostrado en forma convincente que los factores genéticos juegan un papel importante en el riesgo individual a desarrollar la esquizofrenia (Kety, 1968; Tsuang, 1980; Kendler, 1981; Kendler, 1985). Los estudios familiares han demostrado que el riesgo de desarrollar la enfermedad es 10 veces mayor en los familiares en primer grado de un paciente con esquizofrenia que los familiares de una persona sin la enfermedad. Sin embargo, en estos estudios, el inconveniente es su dificultad para diferenciar entre el riesgo genético o el riesgo resultante de un ambiente compartido. Como afirma el Prof. Bolaños, una hipótesis alternativa para explicar este aumento del riesgo es que los familiares no-sanos (esquizotaxia) sean responsables de la enfermedad en el probando. Otros dos tipos de estudios contribuyen a esclarecer esta disyuntiva: (1) los estudios en gemelos y (2) los estudios de adopciones. En el caso de la esquizofrenia, la concordancia para la enfermedad en gemelos idénticos (que comparten el 100% de su material genético versus el 50% en gemelos dicigóticos) es tres o cuatro veces mayor a la concordancia en gemelos dicigóticos. Aun más, el gemelo idéntico que no desarrolla la enfermedad tiene el mismo riesgo de transmitirla que el gemelo que sí la desarrolla, lo cual no es cierto para los gemelos dicigóticos, de nuevo apoyando que los factores genéticos son importantes en el desarrollo de la

enfermedad (Gottesman y Bertelsen, 1989). Ya que la concordancia en gemelos idénticos no es del 100%, se acepta que deben existir factores ambientales adicionales en su causalidad. Los estudios de adopciones también muestran que el aumento en el riesgo familiar no es únicamente resultado de un ambiente compartido (Kety, 1968; Kendler, 1981).

Enfermedad de herencia compleja

Las enfermedades y características humanas que no siguen un patrón de herencia mendeliano se llaman de herencia compleja. Se parte de la hipótesis de que no dependen de la presencia de un único gen mutado y por esto no siguen lo descrito por Mendel. Dentro de este grupo, se incluyen la mayoría de las enfermedades comunes como la diabetes, la hipertensión arterial y algunos tipos de cáncer. En el caso de la esquizofrenia, se proponen dos modelos que mejor se ajustan a la segregación de la enfermedad en una familia: (1) un gen de efecto mayor de herencia recesiva más la participación de dos o tres otros genes de efecto menor y la interacción con el ambiente o (2) muchos genes de efecto menor más la interacción con el ambiente (Risch, 1990). Con el estado actual del conocimiento, aun no es posible defender uno de estos modelos sobre el otro.

Heterogeneidad genética

Aunque las pautas diagnósticas del DSM han servido para estandarizar el diagnóstico de las enfermedades mentales severas, la definición de afectado depende aún exclusivamente de la presencia de un listado de manifestaciones clínicas a criterio de un especialista. La dificultad para llegar a un diagnóstico también se complica por la heterogeneidad clínica observada entre los pacientes y en el mismo paciente durante el transcurso de su enfermedad.

Las enfermedades con alta prevalencia en la población general son etiológicamente heterogéneas. Se presume que diferentes grupos de personas con esquizofrenia van a presentar diferentes combinaciones de genes mutados y factores ambientales, lo que puede explicar que algunos resultados no se repliquen al estudiar diferentes poblaciones (Beckmann y Franzek, 2000).

Una solución propuesta para los estudios de mapeo en enfermedades complejas, es el uso de endofenotipos o fenotipos intermedios. Los endofenotipos, o fenotipos intermedios (diferentes autores usan estos términos que son sinónimos), son características cuantificables asociadas a una enfermedad que no son obvias sin el uso de instrumentos. Pueden incluir medidas neurofisiológicas, bioquímicas, endocrinológicas, neuroanatómicas, cognitivas o neuropsicológicas. La premisa es que la enfermedad resulta de una combinación genes-ambiente y que posiblemente existan algunas características pre-mórbidas en la familia, que sean el resultado de la carga genética y no ambiental. Si logramos describir estas características, sería más sencillo localizar los genes causales de estas características y esto sería de utilidad para entender el cuadro clínico complejo de la enfermedad. Los criterios para considerar una característica como un endofenotipo son: (1) la característica o endofenotipo se asocia a la enfermedad en la población, (2) el endofenotipo es heredable, (3) el endofenotipo es independiente del estado de la enfermedad (o sea, está presente

aun cuando la enfermedad no está activa), (4) se segrega junto con la enfermedad en la familia (los enfermos presentan el endofenotipo) y (5) el endofenotipo también está presente en miembros no afectados de la familia en una proporción mayor al de la población general (Gottesman, 2003). Estas características deben cumplir con los requisitos establecidos por Gottesman (2003). Son características cuantificables asociadas con la enfermedad y están presentes en algunos de los familiares no afectados, que pueden dar pistas más simples para descomponer el diagnóstico en entidades más directamente relacionadas con la causalidad genética. Aunque algunas de las características descritas en la esquizotaxia podrían cumplir con los requisitos de un endofenotipo, son necesarios más estudios antes de poder afirmarlo o definir su validez predictiva (Stone, 2001).

Resultados positivos

El patrón de herencia desconocido, la dificultad diagnóstica y la heterogeneidad genética y ambiental, han contribuido a que aún no se entienda la causalidad de la esquizofrenia. Sin embargo, gracias a los esfuerzos de múltiples estudios a nivel mundial y la colaboración de las personas con la enfermedad, hay algunos resultados prometedores de la investigación genética. En términos generales, los estudios que buscan comprender la base genética de una enfermedad utilizan dos estrategias:

(1) Tamizajes de todo el genoma: se buscan regiones cromosómicas que se hereden junto con la enfermedad en familias o que se asocian a la enfermedad en estudios de poblaciones. Tienen la ventaja de que no se requiere conocer el mecanismo fisiopatológico responsable.

(2) Genes candidatos: se buscan mutaciones en genes que se supone participan en la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la esquizofrenia, se han buscado mutaciones en los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos, otros receptores de neurotransmisores, enzimas, etc. Como afirma el Prof. Bolaños, los resultados de estos estudios aún son contradictorios.

Aunque hay muchos resultados positivos de los tamizajes genómicos, las regiones más significativas se localizan en 1q, 5p, 5q, 6q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q y 18p (revisados en Prasad, 2002 y Cowan, 2002). Estudios de asociación en la población costarricense, han apoyado los resultados en el cromosoma 8p, 13q y 18p (Walss-Bass, Escamilla, Raventós, et al; 2002). Un meta-análisis de los resultados de tamizajes de todo el genoma, también confirma algunos de estos resultados (Lewis, 2003). El encontrar tantos resultados positivos puede sugerir que algunos (o muchos) sean falsos positivos. Sin embargo, es posible que algunos también sean reales y que reflejen la probable heterogeneidad genética de la enfermedad.

Debe mencionarse que algunas de estas regiones cromosómicas también se han implicado en la etiología de la enfermedad bipolar, sugiriendo que comparten algunos genes o que la dicotomía propuesta por Kraepelin entre ambas enfermedades no es tan real.

Los resultados en los cromosomas 6p, 8p y 13q son especialmente interesantes porque dentro de la región señalada se han identificado genes que presentan polimorfismos asociados a la enfermedad (revisados por Harrison, 2003 y McGuffin, 2003). Estos se mencionan a continuación:

Disbindina (DTNBP)

Estudios de casos y controles y de parejas de hermanos afectados han mostrado una asociación entre polimorfismos en este gen y la presencia de la enfermedad (Schwab *et al*, 2003; Straub *et al*, 2002). Esta evidencia es mayor en los casos con historia familiar positiva para la enfermedad (Van Den Bogaert *et al*, 2003). Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6.

Neuregulina 1

Asociaciones estadísticamente significativas han sido encontradas entre polimorfismos en el gen de la neuregulina 1 y la esquizofrenia (Stefansson, 2002; Stefansson, 2003; Collier y Li, 2003). Al igual que con el gen DTNBP, Williams reporta que la asociación es mayor en los casos con historia familiar positiva. Este gen se localiza en el cromosoma 8p.

G72

Se demostró una asociación entre polimorfismos en este gen y la esquizofrenia (Chumakov, 2002). Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 13.

Discusión

Los resultados presentados apoyan que la esquizofrenia tiene una causalidad genética clara aunque no exclusiva. Además, confirman que no puede ser explicada, al menos en las poblaciones estudiadas hasta el momento, por la presencia de un único gen de efecto mayor, sino más bien por varios genes de efecto menor. Finalmente, también sugieren que es genéticamente heterogénea, o sea, que la susceptibilidad en diferentes personas es causada por combinaciones diferentes de genes de efecto menor y su interacción con el ambiente.

Por lo anterior, la dicotomía entre ambiente y genética ya no se acepta, dando por finalizada la discusión "nature versus nurture" del siglo pasado. El considerar a la esquizofrenia como una enfermedad biológica con anormalidades bioquímicas y estructurales en el cerebro, no niega que existan factores psicosociales en su etiopatogenia. Sin embargo, es necesario definir cuáles son estos factores con estudios controlados.

El modelo presentado por el Prof. Bolaños que integra cómo las experiencias psicosociales modifican la expresión genética es interesante. Debe enfatizarse sin embargo, que sólo puede conceptualizarse a nivel de la expresión genética por modificación epigenética, no por mutaciones en el ADN (que es la interpretación que surge al llamar al modelo lamarquiano). Aunque el ADN sufre mutaciones en el transcurso de la vida y algunas de estas mutaciones pueden ser importantes en el desarrollo de patología (por ejemplo cáncer), éstas no pueden considerarse adaptativas ni son heredadas a la descendencia, solo si ocurren en las células germinales (pero de nuevo en forma aleatoria, no en respuesta adaptativa a eventos de la vida individual). Son eventos aleatorios

producto de los errores en la replicación y de agentes mutagénicos en el ambiente, que escapan a los mecanismos de reparación del ADN. La respuesta celular a los cambios en el ambiente circundante ocurre a nivel de la expresión genética, activando y desactivando la expresión de los genes para producir más o menos proteínas particulares. Por ejemplo, se ha sugerido que las infecciones virales implicadas en la etiología de la esquizofrenia actúan a nivel epigenético modificando la expresión genética durante el neurodesarrollo. También hay un estudio en el que se demostró la activación de un grupo de genes luego de exponer a ratas a un ejercicio de aprendizaje y que la administración exógena de un péptido mejoró el aprendizaje espacial (Cavallaro, 2002).

El inicio del uso de antipsicóticos en la década de los años cincuenta, fue el evento que cambió la concepción de la esquizofrenia a una enfermedad biológica, no los estudios genéticos como sugiere el Prof. Bolaños. Esto ha disminuido la culpa que sienten los familiares cuando alguno de sus miembros se enferma. A diferencia del Prof. Bolaños, creo que este evento ha sido de beneficio para los pacientes y sus familias. También ha contribuido a disminuir el estigma que sufren los que la padecen. Esto no exime a la sociedad de su responsabilidad de tratar adecuadamente a las personas afectadas con esquizofrenia. La sociedad debe asegurar que se respeten los derechos de las personas con enfermedades mentales severas a los mejores medicamentos, terapia para la familia y el paciente y oportunidades laborales, de educación y de una vida digna llena de satisfacciones. Lastimosamente, en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) aun no se cuenta con antipsicóticos atípicos, con menos efectos secundarios y mayor actividad sobre los síntomas negativos de la enfermedad, ni con terapia de apoyo para la familia o terapia para mejorar las habilidades sociales y la expresión de emociones en los pacientes (no incluyo el psicoanálisis porque no hay suficientes estudios controlados que demuestren su utilidad en la esquizofrenia) (Malmberg y Fenton, 2001; Twamley *et al*, 2003). También deben mejorar las medidas que permitan la incorporación social de las personas con enfermedades mentales severas y disminuya el estigma que sufren los pacientes y sus familiares, resultantes al menos en forma parcial a la visión que los culpabiliza de la enfermedad.

La integración del conocimiento sobre las bases genéticas y ambientales de la enfermedad permitirá el desarrollo de estrategias preventivas, nuevos y mejores tratamientos y métodos diagnósticos complementarios, y el subdividir el síndrome en entidades clínicas más precisas. También contribuirá a entender el funcionamiento del cerebro a nivel celular y molecular, su interacción con el ambiente y cómo es modificado por el ambiente. Aunque aún falta mucho camino por recorrer y la experiencia ha mostrado que muchos de los resultados genéticos en las enfermedades complejas son falsos positivos, la evidencia reportada es prometedora. Es de esperar que se integren equipos multidisciplinarios de investigación que trabajen en conjunto para entender todas las facetas de esta compleja enfermedad.

Referencias

- Beckmann, H, Franzeck, E.(2000). The genetic heterogeneity of "schizophrenia". *World Journal of Biology Psychiatry*, 1, 35-41.
- Cavallaro, S, D'Agata, V, Manickam, P, Dufour, F, Alkon, DL. (2002). Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 99,16279-84.
- Chumakov, I, Blumenfeld, M, Guerassimenko, O, Cavarec, L, Palicio, M, Abderrahim, H *et al.* (2002).Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 13675-80.
- Collier, D.A., Li, T.(2003). The genetics of schizophrenia: glutamate not dopamine?. *European Journal of Pharmacology*, 480:177-184.
- Cowan, W.M., Kopnisky, K.L., Hyman, S.E. (2002). The Human Genome Project and its Impact on Psychiatry. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 1-50.
- Gottesman, I.I., Bertelsen, A. (1989). Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fisher's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46, (1), 867-872.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Harrison, P.J., Owen, M.J. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *The Lancet*, 361, 417-419.
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., Tsuang, M.T. (1985). Psychiatric illness in first-degree relatives of schizophrenic and surgical control patients. *Archives of General Psychiatry*, 42, 770-79.
- Kendler, K.S., Gruenberg, A.M., Strauss, J.S. (1981). An independent analysis of the Copenhagen sample of the Danish adoption study of Schizophrenia II. The reliability between schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 982-84
- Kety, S.S., Rosenthal, D., Wender, P.H. (1968). The types of prevalence of mental illness in biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Journal of Psychiatry Research*, 6, 345-62.
- Lewis, C.M., Levinson, D.F., Wise, L.H., DeLisi, L.E., Straub, R.E., Howata, I. *et al.* (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II : Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- Malmberg, L., Fenton, M. (2003). Individual psychodynamic psychotherapy and psychoanalysis for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database System Review*, (3):CD001360.
- McGuffin, P., Tandon, K., Corsico, A. (2003). Linkage and association studies of schizophrenia. *Current Psychiatry Report*, 5, 121-127.
- Owen, M.J., O'Donovan, M., Gotesman, I.I. (2003). *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford: Oxford University Press, 247-266.
- Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. (2002). Molecular genetics of schizophrenia: past, present and future. *Journal of Bioscience*, 24S1: 35-52
- Risch N. (1990). Linkage strategies for genetically complex traits. I Multilocus models. *American Journal of Human Genetics*, 46: 222-8.
- Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Lerer B *et al.* (2003). Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene,

- dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *American Journal of Human Genetics*, 72: 185-90.
- Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E *et al.* (2003). Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics*, 72: 83-7.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S *et al.* (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71: 877-92.
- Stone WS, Faraone SV, Seidman LJ, Green AI, Wojcik JD, Tsuang M. (2001). Concurrent validation of schizotaxia: a pilot study. *Biological Psychiatry*; 50, (6): 434-40.
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV *et al.* (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 71(2): 337-48.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. (1980). Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical condition. *British Journal of Psychiatry*; 137: 497-504.
- Twamley EW, Jeste DV, Bellack AS (2003). A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*; 29 (2): 359-82.
- Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S *et al.* (2003). The DTNBP1 (Dysbindin) Gene Contributes to Schizophrenia, Depending on Family History of the Disease. *American Journal of Human Genetics*; 73 (6):1438-43.
- Walss-Bass, C., Escamilla, M.A., Raventos, H., Montero, A.P., Armas, R., Dassori, A., *et al.* (2002) Genome wide linkage disequilibrium analysis of schizophrenia in the Costa Rican population: preliminary findings on chromosomes 1, 8, 13 and 22. *American Journal of Medical Genetics* 114 (7), 877,
- Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S *et al.* (2003). Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry*; 8, 485-7.

Artículo recibido: 1-12-2003