



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2019-2020)

Trabajo Fin de Grado

**Influencia de la genética en el desarrollo
de esquizofrenia.**

(Revisión bibliográfica)

Alumno: Álvaro Pérez Ortiz de Zárate

Tutor: Fermina Alonso

Julio, 2020

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFIA	27

RESUMEN

Introducción: la esquizofrenia es una enfermedad muy prevalente en la sociedad y que produce un alto porcentaje de discapacidad. Se cree que está causada por la acción combinada de factores genéticos y ambientales. Produce una gran variedad de síntomas dependiendo del paciente afectado y sus características. Aunque existe un tratamiento efectivo, es necesario seguir trabajando en uno más avanzado.

Objetivos: conocer la influencia de la genética en el desarrollo de esquizofrenia.

Material y métodos: se realizó una revisión bibliográfica basándose en el modelo PICO. Se empleó lenguaje MeSH y DeSC, combinado con los operadores booleanos AND y OR. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, y tras realizar una lectura crítica se seleccionaron 30 fuentes.

Resultados y discusión: el estudio de las bases genéticas de la esquizofrenia ha ido evolucionando a medida que lo han hecho los métodos de estudio. La genética clásica demostró la existencia de una importante heredabilidad asociada a la esquizofrenia. La aparición de la genética molecular está ayudando a seleccionar los genes concretos que ocasionan esta influencia en el desarrollo de la enfermedad.

Conclusiones: está demostrada una fuerte influencia genética en el desarrollo de esquizofrenia causada por un gran número de genes de efecto menor que combinados otorgan susceptibilidad de padecer la enfermedad, pero nunca certeza de ello.

Palabras clave: esquizofrenia, genética, enfermería, genes candidatos, heredabilidad.

ABSTRACT

Introduction: schizophrenia is a very prevalent disease on society and produces a large percentage of disability. It is believed to be caused by the combined action of genetic and environmental factors. It produces a great variety of symptoms depending on the affected patient and its characteristics. Even if there is an effective treatment it is required to keep working on a more advanced one.

Objectives: knowing the influence of genetics in the development of schizophrenia.

Material and methods: a literature review was made based on the PICO model. MeSH and DeSC language combined with boolean operators AND and OR were used. Inclusion and exclusion criteria were applied, and after making a critical reading 30 sources were selected.

Results and discussion: the study of the genetic background of schizophrenia has evolved as methods of study have done. Classic genetics proved the existence of an important heritability associated to schizophrenia. The appearance of molecular genetics is helping to select the specific genes that cause this influence in the development of schizophrenia.

Conclusions: a strong genetic influence is demonstrated in the development of schizophrenia. This is caused by a huge number of minor effect genes that combined grant susceptibility to suffer schizophrenia, but never the certainty of it.

Key words: schizophrenia, genetics, nursing, candidate genes, heritability.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que produce en las personas que la padecen una interpretación anormal de la realidad.¹ Afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo.²

Sean cuales sean sus manifestaciones clínicas, la enfermedad se caracteriza siempre por una escisión asociativa de las funciones básicas de personalidad, una ruptura de los hilos que conectan una función cognitiva con la siguiente.³

Es un síndrome complejo que sin tratamiento adecuado puede tener un efecto devastador en la vida de la persona afectada y su familia.³ El tratamiento se prolongará a lo largo de toda la vida del paciente. Una instauración temprana del mismo puede ayudar a controlar los síntomas antes de que se desarrollen complicaciones más graves y puede mejorar el pronóstico a largo plazo.¹

La esquizofrenia afecta aproximadamente a un 1% de las personas durante su vida independientemente del sexo, raza y clase social. Se inicia en la mayor parte de los casos entre los 15 y los 30 años en los hombres y entre los 25 y los 35 años en las mujeres y suele aparecer con más frecuencia en los hombres.⁴

Causas

En las investigaciones no se ha identificado un único factor causante. Se considera que la esquizofrenia puede estar provocada por la interacción entre la genética y una serie de factores ambientales.²

El componente genético es el marcador de riesgo más importante. Tener un familiar con el trastorno aumenta la probabilidad de padecerla a un 10%, y a un 48% cuando son dos los familiares de primer grado los afectados. 48% es también el porcentaje que se presenta en el caso de dos gemelos monocigóticos, esto demuestra que la expresión genética no es la única

responsable, ya que entonces los dos gemelos presentarían un 100% de probabilidades de padecer esquizofrenia.³

Por tanto los genes involucrados, se cree no son desencadenantes últimos de la enfermedad, sino que actúan como transmisores del sustrato básico para su desarrollo. Los factores de riesgo ambientales serían necesarios para que se desarrolle la enfermedad.³

Los factores ambientales incluyen complicaciones prenatales o perinatales como la hipoxia fetal en complicaciones obstétricas o la exposición de la madre a virus respiratorios durante el primer trimestre de embarazo que multiplican la probabilidad de padecer esquizofrenia por nueve y por siete respectivamente. También incluyen influencias psicológicas o sociales caracterizadas por acontecimientos vitales estresantes.³

Estos factores ambientales entre los que se incluye el consumo de tóxicos, afectan o modifican la química cerebral. El desequilibrio de esta afecta a la forma en que el cerebro de la persona reacciona a los estímulos lo cual puede actuar de factor desencadenante en el desarrollo de esquizofrenia.⁵

Síntomas

Los síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos categorías: positivos y negativos:

Los síntomas positivos son aquellos que se consideran comportamientos “adicionales” que no se presentan en personas sanas, en este apartado se incluyen las alucinaciones, los delirios, así como trastornos del pensamiento habla y movimiento.⁶

Los síntomas negativos son los que se consideran una pérdida o disminución de las capacidades del paciente, algunos ejemplos son una apatía extrema, alienación social, falta de interés y motivación o falta de respuesta emocional.⁵

Tipos

Existían varios subtipos de esquizofrenia definidos por los síntomas predominantes en cada paciente. Es muy frecuente que una persona afectada presente síntomas característicos de varios subtipos. Debido a esta falta de especificidad en la última actualización de la clasificación americana de enfermedades mentales se han suprimido estos subtipos.⁷

A pesar de esto describo los subtipos a continuación ya que siguen siendo usados en la práctica clínica:^{7,8}

- Esquizofrenia paranoide: los síntomas son más psíquicos que motores, son síntomas característicos los delirios y las alucinaciones auditivas, organizados alrededor de un tema coherente.
- Esquizofrenia desorganizada: caracterizado por una conducta caótica, debida a lenguaje desorganizado, comportamiento desorganizado y alteraciones emocionales. Pueden existir delirios y alucinaciones pero no están organizados en torno a un tema coherente.
- Esquizofrenia catatónica: caracterizada por graves alteraciones psicomotoras, como la inmovilidad, la rigidez cética, la incapacidad para hablar y la adopción de posturas extrañas. También aparecen alteraciones de la consciencia, agitación o mutismo.
- Esquizofrenia residual: este tipo se da cuando ha ocurrido un episodio de esquizofrenia en el pasado pero en el cuadro actual no se presentan síntomas positivos, sino restos de los síntomas negativos remanentes.
- Esquizofrenia indiferenciada: no se considera un tipo de esquizofrenia consistente ya que se usa cuando una esquizofrenia no reúne los criterios de los otros subtipos o presenta síntomas de varios de ellos.
- Esquizofrenia simple: este subtipo se caracteriza por la ausencia de síntomas positivos. Se caracteriza por la presencia de síntomas negativos que causan un deterioro de las funciones cerebrales y el afecto emocional.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento de la enfermedad existen dos tipos, los medicamentos antipsicóticos y tratamientos psicosociales.^{5,6}

Los primeros antipsicóticos que se descubrieron fueron los más tarde llamados antipsicóticos de primera generación. Aunque fueron de gran ayuda para reducir los síntomas positivos de la enfermedad, presentaban algunos problemas. No eran efectivos en todos los pacientes, no trataban los síntomas negativos y además tenían unos acusados efectos secundarios.^{5,6}

Más adelante surgieron nuevos fármacos antipsicóticos denominados antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Estos nuevos fármacos presentaban ventajas con respecto a sus predecesores, tenían efecto sobre los síntomas negativos y solían tener efectos secundarios menos acusados.^{5,6}

Actualmente se utilizan combinaciones de fármacos para tratar la esquizofrenia que dependen de cada paciente utilizando tanto antipsicóticos de primera generación como atípicos como fármacos coadyuvantes, así como terapias psico-sociales.^{5,6}

Las terapias y programas de rehabilitación son indispensables para una persona con patología psiquiátrica. Están orientadas a enseñar a los pacientes a convivir con la enfermedad y a que recobren la confianza en sí mismos pudiendo así vivir una vida independiente y satisfactoria como parte de la comunidad.^{5,6}

Aunque los tratamientos actuales son sustancialmente efectivos, es necesario encontrar nuevos tratamientos que nos ayuden a combatir la enfermedad ya que todavía causa gran tasa de minusvalía. Pero para ello es necesario conocer las causas de la enfermedad, trabajo para el cual la genética está siendo de gran ayuda.⁹

JUSTIFICACIÓN

Se ha considerado la realización de este trabajo dada la importancia que tienen las enfermedades mentales en la actualidad, alrededor de 450 millones de personas están afectadas por un trastorno mental o de conducta. En nuestro país de media una de cada cuatro personas padecerá una enfermedad mental a lo largo de su vida, siendo la causa del 40% de las patologías crónicas y del 30% de la discapacidad.¹⁰

De entre todas las enfermedades mentales se ha centrado este trabajo en la esquizofrenia, que afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad aumenta entre 2 y 2´5 las probabilidades de morir a una edad temprana con respecto a la población general, además se asocia a una importante discapacidad laboral y una afectación del desempeño educativo. También son personas que suelen sufrir estigmatización, discriminación e incluso violación de sus derechos humanos.⁴

Dada la relevancia que tiene esta patología en la sociedad actual parece de vital importancia conocer el origen de la misma, y puesto que la genética ha demostrado una asociación directa, se ha decidido utilizar este trabajo para conocer la influencia de la genética en el desarrollo de la esquizofrenia.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la influencia que tiene la genética en el desarrollo de esquizofrenia mediante una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos

Conocer las bases genéticas de la esquizofrenia establecidas en el pasado gracias a la genética clásica.

Conocer los avances que ha aportado la utilización de nuevos métodos de investigación propios de la genética molecular en el estudio del origen de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica entre enero de y abril de 2020. Gracias a esta recopilación de información ha sido posible conocer el estado actual del tema así como realizar una comparación de los artículos seleccionados.

Esta búsqueda da comienzo con el planteamiento de una pregunta PICO:

- P:** población general.
- I:** influencia de la genética.
- C:** no procede.
- O:** desarrollo de esquizofrenia.

¿Qué influencia tiene la genética en el desarrollo de esquizofrenia en la población general?

Fuentes de datos

Para la búsqueda se utilizaron los DeMS (Descriptores de Ciencias de Salud) y MeSH (Medical Subject Headings) en bases españolas e inglesas respectivamente.

Tabla 1. DeMS y MeSH utilizados en la búsqueda. Elaboración propia

DeMS	MeSH
Esquizofrenia	Schizophrenia
Genética/o/as/os	Genetic/s
Gen/es	Gen/es
Genoma	Genome
Herencia	Heritage

Posteriormente se utilizaron los operadores booleanos AND y OR para centrar la búsqueda, de la siguiente manera: “esquizofrenia AND (genética/o/as/os OR gen/es OR genoma OR herencia)”; y su versión inglesa: “schizophrenia AND (genetic/s OR gen/es OR genome OR heritage)”. Esta búsqueda se centró en la aparición de estos términos en títulos de artículos solamente, ya que el volumen de artículos sino, era demasiado amplio.

La búsqueda se llevó a cabo en múltiples bases de datos, pero debido a que en algunas de ellas los resultados eran muy limitados, finalmente la búsqueda se redujo a las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *Scielo* y *Dialnet*

Criterios de inclusión y exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para así realizar una búsqueda más concreta y limitar los resultados.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión utilizados en la búsqueda. Elaboración propia

Criterios de inclusión	Criterios de Exclusión
Idioma: español e inglés	Artículos no disponibles gratuitamente a texto completo
Temporalidad no superior a 10 años	Trabajos fin de grado o fin de master
Artículos centrados en humanos	Artículos centrados en síntomas o características específicas de la enfermedad.

Análisis de datos

Finalmente se procedió a la lectura de los títulos de los artículos y posteriormente del resumen de aquellos que no fueron descartados, por último se realizó una lectura crítica de a través de plantillas de comprobación CASPE y STROBE quedando la selección de artículos como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 3. Resultados de las bases de datos consultadas. Elaboración propia

Base de datos	Búsqueda	Artículos sin filtrar	Artículos filtrados	Artículos seleccionados
Pubmed	Schizophrenia AND (genetic/s OR gen/es OR genome OR heritage)	2601	478	21
Dialnet	Esquizofrenia AND (genética/o/as/os OR gen/es OR genoma OR herencia)	43	9	7
Scielo	Esquizofrenia AND (genética/o/as/os OR gen/es OR genoma OR herencia)	12	9	2

En un primer momento se intentó relacionar el tema del trabajo con la labor de enfermería en investigación. Se añadieron los términos consecuentes a la búsqueda en un intento de encontrar información relevante referente a enfermería. Tras varios intentos con diferente terminología y tras no encontrar ningún estudio en el que se mencionase la labor enfermera, se acabó concluyendo que no existía información suficiente para relacionarlo.

Destacar que a pesar de esto sí que se encontraron estudios en los que entre los autores se encontraban profesionales de enfermería.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las 30 fuentes seleccionadas para la realización del trabajo se descartaron 22 después de realizar una lectura más exhaustiva. Las razones para descartar estas fuentes fueron principalmente:

- Un excesivo nivel técnico en su contenido
- Tratarse de escritos centrados en unos pocos genes específicos.

Además durante la redacción de los resultados y la discusión se seleccionaron 2 fuentes adicionales, encontradas mediante la búsqueda de información escasa en los artículos seleccionados. Siendo finalmente 10 las fuentes utilizadas en la realización de este apartado.

Entre las fuentes seleccionadas se encuentran, artículos, comentarios de artículos, publicaciones de revistas, tesis doctorales y libros.

Para la organizar los resultados, se ha procedido a clasificarlos en cuanto a los métodos de estudio de los mismos, dividiéndose en dos partes, genética clásica y genética molecular.

Genética clásica

Puesto que la esquizofrenia es una enfermedad altamente prevalente en la sociedad, siempre ha existido un gran interés por conocer el componente genético de la misma. A principios del siglo XX, las investigaciones se llevaron a cabo utilizando, métodos propios de la época, genética mendeliana y cuantitativa, referidas también como genética clásica. Esas investigaciones llevaron a poder realizar con seguridad la afirmación de que la esquizofrenia se podía heredar y por tanto debía tener una base genética.^{12,13}

Los estudios en genética clásica se centraron en tres áreas principalmente: estudios en familiares, estudios en gemelos y estudios de adopción.¹²

Estudios en familiares

Si se comparan las probabilidades padecer enfermedades médicas de origen multifactorial (enfermedades cardiovasculares, diabetes, artritis, enfermedad de Alzheimer, asma...), cuando existe un familiar de primer grado afectado, es la esquizofrenia la que con más frecuencia se presenta.¹²

Como ya se ha comentado anteriormente la prevalencia de la esquizofrenia en la población general es de un 1% que aumenta considerablemente cuando existen individuos afectados en una misma familia. Un familiar de primer grado de un esquizofrénico presenta un riesgo promedio de entre un 9% y un 16%.^{11,12,14} Siendo el familiar afectado un hermano el riesgo es de un 9%, si además uno de los padres también presenta la enfermedad el riesgo aumenta a un 17%, y si el padre es el único afectado los hijos tendrán un 13%.¹² Este porcentaje aumenta considerablemente cuando los dos padres son esquizofrénicos llegando a un 46% de probabilidades de padecer la enfermedad.^{11,12}

Estos estudios recibieron críticas por supuestos errores metodológicos propios de la época (muestreos no sistemáticos, criterios diagnósticos no estandarizados, grupo control inapropiado...), no obstante estudios más recientes con mejor control de estos errores han replicado los mismos riesgos observados en los primeros estudios.¹²

Por tanto queda demostrado que la agregación familiar es una influencia considerable a la hora de desarrollar esquizofrenia, pero esto también podría explicarse por el hecho de que dentro de una misma familia no solo se comparten los genes sino también el ambiente y las experiencias.^{12,14}

Debido a esto son necesarios los estudios en gemelos y en casos de adopción que ayudan a distinguir entre los factores ambientales y la genética.¹²

Estudios en gemelos

En el caso de estudiar las probabilidades que posee un gemelo de padecer esquizofrenia cuando el otro la padece existen diferencias notables dependiendo del autor. Siendo según Oliván¹² para gemelos monocigóticos una variación de entre el 15 y el 58% y para gemelos dicigóticos entre el 4 y el 27%. Aguilar-Valles¹³ y Fatjó-Villas¹⁴, coinciden en un 50% de concordancia genética en gemelos monocigóticos. Para Pacheco et al¹¹ existe una concordancia de un 45-53% para gemelos monocigóticos y entre gemelos dicigóticos un 10-15%. En el artículo publicado por Saiz et al¹⁵, las cifras oscilan del 27 al 69% para monocigóticos y del 5 al 31% para dicigóticos. Mientras que es de un 40-50% en monocigóticos y de un 6-10% en dicigóticos de concordancia genética para Gejman et al¹⁶ Y por último en la tesis de Carrera⁹ es de 48% para monocigóticos y 17% para dicigóticos.

Se realizaron estudios de concordancia gemelar entre monocigóticos y dicigóticos y se encontraron que existía una demostrada influencia de la herencia genética sobre la influencia del ambiente, siendo de aproximadamente un 80% la contribución de los factores genéticos en la variabilidad del fenotipo.^{9,12,13,16} En el artículo de Fatjó-Vilas¹⁴ se habla de este concepto como heredabilidad (h^2) que recibe valores entre 1 cuando la influencia genética es del 100% y 0 cuando no ejerce ninguna influencia. Para el caso de la esquizofrenia estima h^2 entre un 0.65 y un 0.8 dando a entender un marcado componente genético.

Estos datos concuerdan con estudios anteriores que hallaron pruebas para suponer que tan solo el 11% del riesgo de desarrollar esquizofrenia provenía de factores ambientales compartidos.¹²

Del mismo modo el hecho de que la probabilidad de que gemelos monocigóticos que comparten un 100% del ADN tengan tan solo alrededor de un 50% de desarrollar la enfermedad sugiere que lo heredable no es la certeza

de padecer la enfermedad, sino una base genética que te hace susceptible de padecerla.^{11,12}

Con los estudios practicados en gemelos se da el mismo problema que en los estudios aplicados a familiares, en la gran mayoría de los casos están expuestos a los mismos estímulos ambientales. Por tanto no se puede diferenciar con claridad las influencias de los factores genéticos con las de los factores ambientales. En este punto es donde se puede apreciar la importancia que obtienen los estudios de adopción.^{12,15}

Los resultados obtenidos de estudios en familiares y gemelos se encuentran recogidos en el siguiente gráfico. (Gráfico 1)

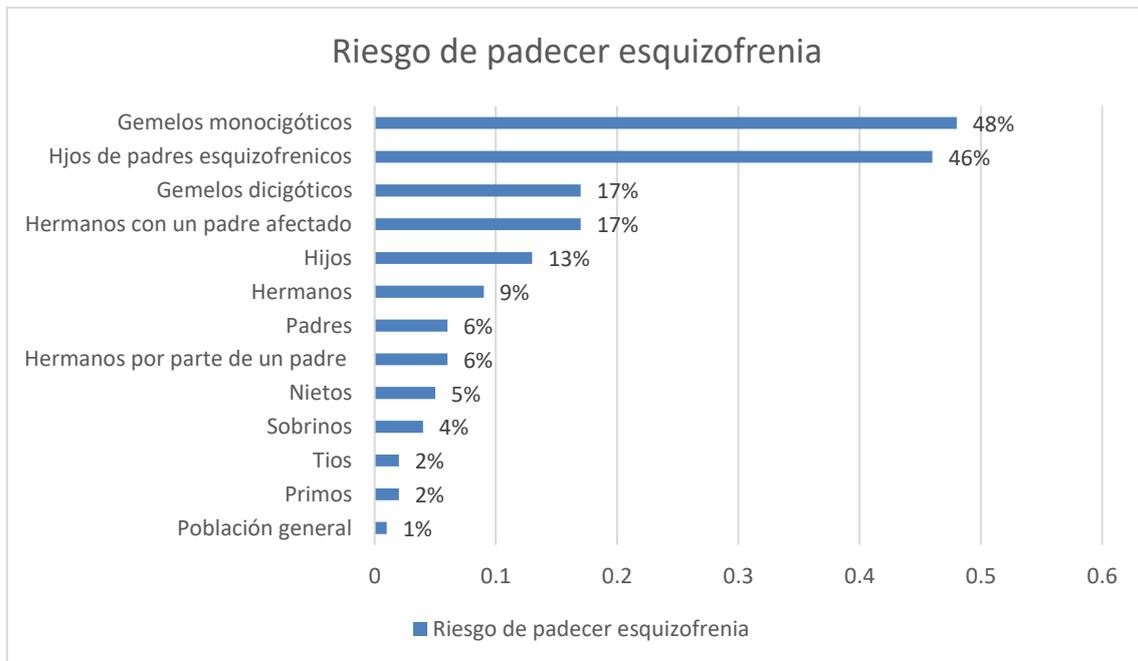


Gráfico 1. Riesgo asociado de padecer esquizofrenia en relación con un familiar afectado. Elaboración propia a partir de los datos de Oliván¹²

Estudios de adopción

Como ya se ha expuesto, estos estudios se utilizan como herramienta para poder diferenciar los factores ambientales de los genéticos, en este caso de la transmisión de la esquizofrenia.

Existe un consenso en la siguiente afirmación y es que, los estudios de adopción han demostrado que existe un riesgo aumentado entre los familiares biológicos de personas afectadas por la enfermedad.^{11,12,15,16}

Uno de los primeros estudios de adopción realizados mostro una prevalencia en de un 11% de la enfermedad en niños adoptados de madres esquizofrénicas, mientras que en el grupo control no se produjo ningún caso.¹⁵

Otro estudio posterior obtuvo resultados similares al comparar un grupo de niños adoptados que habían desarrollado esquizofrenia con otro grupo que no la había desarrollado. Al analizar los familiares de ambos grupos encontraron que en el grupo de familiares de niños que habían desarrollado esquizofrenia la prevalencia de la enfermedad era del 21% mientras que en el grupo no esquizofrénico la prevalencia era del 11%. Este mismo estudio fue reanalizado por otro autor posteriormente con criterios diagnósticos más sólidos, obteniendo un 7.9% de prevalencia en los familiares biológicos de niños esquizofrénicos adoptados frente a un 0.9% en el grupo control.¹² Los resultados de estos estudios se pudieron replicar posteriormente en numerosas ocasiones y por múltiples autores distintos.¹⁵

Como ya se ha mencionado gracias a los resultados de estos estudios se demuestra que la causa de que en la esquizofrenia exista una acusada agregación familiar es la herencia genética y no el ambiente compartido, siempre asumiendo que como enfermedad multifactorial son necesarias estas influencias ambientales para el desarrollo de la enfermedad.^{11,12,15,16}

La genética clásica ha permitido demostrar la importancia de la genética en el desarrollo de la esquizofrenia, pero no permite encontrar los genes concretos responsables de esta enfermedad. Aquí es donde entra en juego la genética molecular.¹²

Genética molecular

Probablemente el desarrollo de la esquizofrenia no es resultado de la influencia de un gen único sino de la acción conjunta de muchos genes menores, lo que se denomina enfermedad de base poligénica.^{11,12} Un individuo que hereda varios de estos genes mutados sufre la acción de su efecto aditivo que sumado al efecto de factores externos hace que cruce la línea que separa a una persona enferma de una sana. Además es probable que se trate de una enfermedad heterógena, lo cual implica que distintos genes contribuyen a un mismo fenotipo.¹¹ Aunque no se puede descartar la participación de uno o varios genes de efecto mayor.^{11,12}

Estas circunstancias explican la ausencia de resultados inequívocos en cuanto a la identificación de genes concretos causantes de la enfermedad.¹¹

Existen múltiples autores que defienden la teoría monogénica por la cual existe un único gen causante de la enfermedad, denominado gen Sc. Contradictoriamente este modelo no explica, porque la enfermedad mantiene una alta incidencia, ya que un único gen causante estaría abocado a ser eliminado por selección natural.¹²

La aparición de la genética molecular ha posibilitado la búsqueda de un gen o genes asociados a la enfermedad en poblaciones mucho más extensas, pero no ha sido posible identificar un gen mayor.^{12,13} Pero si se empezaron a asociar regiones que parecen influir directamente en el desarrollo de la enfermedad.¹¹

Los tipos de estudios más relevantes actualmente a la hora de encontrar genes causantes de la enfermedad son: los estudios de ligamiento y los estudios de asociación: genes candidatos.¹²

Estudios de ligamiento

Fueron una de las primeras estrategias utilizadas para buscar asociación entre un gen, genes o región de un cromosoma y la esquizofrenia.^{9,12,15}

Para llevar a cabo estos estudios se evalúa la transmisión conjunta de distintos marcadores moleculares, localizados en el genoma de individuos de una familia con múltiples miembros afectados por esquizofrenia, y la propia enfermedad a lo largo de numerosas generaciones. Si se observa que tanto determinado marcador como la enfermedad se transmiten unidos, se puede demostrar una causalidad entre la región marcada y la aparición de esquizofrenia.^{9,12,15}

Este tipo de estudios tienen mucha utilidad para enfermedades causadas por un solo gen o para la identificación de genes de efecto mayor, en cambio para enfermedades heterógenas como la esquizofrenia pierden sensibilidad.⁹

“Lod Score”, una aplicación estadística que compara las posibilidades que determinado marcador se transmita o no ligado a un gen, ha permitido corregir resultados ligeramente contradictorios generados al comparar distintos estudios de ligamiento que se ocasionaban debido a la poca sensibilidad que estos presentan para detectar genes de efecto moderado.¹⁵

Gracias a esto siguen siendo una herramienta muy segura a la hora de detectar los genes de efecto mayor asociados a la esquizofrenia.^{9,12,15}

Estos estudios además presentan una característica que los favorece en la investigación de esta patología, y es que al analizar marcadores a lo largo del genoma resultan útiles en enfermedades de etiología desconocida como lo es la esquizofrenia.⁹

Gracias a varios meta-análisis de estos estudios se pudo concluir que aunque no existe un gen único causante de la enfermedad, existen múltiples regiones

cromosómicas que desempeñan un papel importante a la hora de su desarrollo.^{9,15}

Según Saiz et al¹⁵ gracias a 35 estudios publicados se puede decir que en concreto las regiones que con más fuerza se asocian con la esquizofrenia son: 1p, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 10q y 16p.

Según Oliván¹² existe ligamiento con la esquizofrenia demostrado por valores de LOD superiores a 3 en los cromosomas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 17, 20 y 22. Siendo la región 1q21-22 la mayor evidencia ofrece de ligamiento, y la región 5q22-31 la que primero se asoció con la enfermedad. Otras regiones que obtienen resultados prometedores son: 22q12-13, 8p22-21, 6p24-p22, 13q14-q32, 5q22-q31, 10p15-p11, 6q21-q22 y 15q13-q14.

Por último según Carrera⁹, el meta análisis más reciente incluyendo 32 estudios con un total de 3255 familias y 7413 casus de esquizofrenia, se observa la mayor evidencia de ligamiento en la región 2q, seguida de las regiones 5q (142-168) y 2q (103-134), también en 8q cuando se restringe el metanálisis a muestras europeas. También se encontró asociación menos significativa en 1, 2q, 3q, 4q, 5q, 8p y 10q. Otros estudios encontraron señales de ligamiento en 8p, 13q y 22q así como en 2p12-22.1.

Estudios de asociación: genes candidatos

Estos estudios para la búsqueda de genes candidatos en esquizofrenia son en esencia estudios de asociación caso-control en los que se compara una muestra de población no emparentada afectada por enfermedad con otra de individuos sanos de la misma población. De esta forma se pretende encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los genes candidatos sometidos a estudio de ambas muestras.^{9,12,15}

Una gran ventaja que presenta este tipo de estudio con respecto al resto, es que permiten la identificación de genes que producen una predisposición

moderada a padecer esquizofrenia, mientras que los estudios de ligamientos por ejemplo solo permitían identificar genes de efecto mayor.^{12,15} Esto sumado a una mayor facilidad a la hora de seleccionar la muestra hizo que desplazasen a los estudios de ligamiento de ser los más utilizados en este ámbito.⁹

Cabe destacar también la influencia que tuvo en esto el desarrollo del programa Genoma Humano al facilitar un amplio conocimiento de las distintas variantes a lo largo del genoma.^{9,12}

Para realizar estos estudios es necesaria la selección de determinados genes candidatos a priori. Estos genes son seleccionados por su localización en regiones cromosómicas delimitadas con anterioridad en estudios de ligamiento o por estar implicados en procesos fisiopatológicos de la enfermedad.^{9,15} Las hipótesis existentes sobre el origen de la enfermedad centran la selección en genes que participan en la neurotransmisión (de los que se hablará más adelante), así como genes que participan en el desarrollo del cerebro o la transmisión sináptica.⁹ Pero según Carrera⁹, si tenemos en cuenta que aproximadamente el 85% de los genes conocidos se expresan en el cerebro y podrían intervenir en estas funciones la lista de genes candidatos es inmensa.

En estos estudios suelen ser utilizados para cuantificar la variabilidad genética los SNP, por sus siglas en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*. Son cambios en una única base dentro de la secuencia de ADN, esto implica el cambio de un nucleótido por otro distinto.^{9,16} La gran mayoría de estos polimorfismos no tienen relevancia clínica ya que o implican cambios fenotípicos pero en algunos casos pueden dar lugar a un aumento del riesgo de padecer enfermedades complejas, como la esquizofrenia.⁹

Existe una variante de estos estudios llamados estudios de asociación del genoma completo o GWAS, por sus siglas en inglés *Genome-wide Association Studies*. En estos estudios no se analizan genes concretos sino que se hace una comparación del genoma completo de los individuos del grupo afectado por la enfermedad y el grupo control.^{9,13,15,16} Gracias a esto no se depende de

hipótesis previas ni de genes candidatos seleccionados, sino que es el propio estudio el que establece las hipótesis.⁹

Genes candidatos

Como ya se ha hablado con anterioridad la estrategia para seleccionar genes candidatos para someterlos a estudios de asociación es mediante hipótesis que los impliquen en la fisiopatología de la enfermedad, así como los seleccionados anteriormente con estudios de ligamiento.^{9,15}

Una de las primeras teorías sobre la causa de la esquizofrenia proponía alteraciones en la neurotransmisión, por tanto la búsqueda de genes candidatos se centró en aquellos que rigen estos procesos.¹¹

En cuanto al sistema dopaminérgico se ha establecido relación entre el gen COMT, codificador de la catecol-o-metil transferasa, enzima encargada de metabolizar la dopamina.^{11,12} Se han detectado niveles bajos de esta enzima en los eritrocitos de pacientes afectados por esquizofrenia. Además este gen se encuentra en la región 22q11, en la cual se produce el síndrome VCL (velocardiofacial), causado por una deleción.¹¹ Este síndrome está asociado a psicosis en un 50% según Pacheco et al¹¹, en cambio Gejman et al¹⁶ y Carrera⁹ afirman que este porcentaje es de un 30% y en su mayoría en forma de esquizofrenia.

También se ha estudiado asociación con los receptores de la dopamina, clasificados en dos familias D1 y D2. Agrupados en la primera están los receptores D1 y D5 y en la segunda los receptores D2, D3 y D4. Estos receptores son codificados por los genes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5. Aunque los estudios se han centrado más en torno a la familia D2 ya que es la que está relacionada con la acción de los antipsicóticos.¹¹

En cuanto al sistema serotoninérgico también se han realizado múltiples estudios, se propuso la asociación de los genes que codifican para los

receptores 5-HT, principalmente el receptor 5-HT_{2A} codificado por el gen HTR2A.^{11,12} También se realizan estudios con referencia al metabolismo de la serotonina estudiando los genes MAO-A y MAO-B, mostrando resultados más sólidos el segundo de estos que codifica para la monoamino oxidasa tipo B.^{9,12}

Para acabar con los estudios centrados en la neurotransmisión, nos centramos en el sistema glutamatérgico. Estudios han mostrado que los genes G72, que codifica para la proteína con el mismo nombre, localizado en la región 13q34 y DAO que codifica la D-aminoacido oxidasa, localizado en la región 12q24 aumentan significativamente el riesgo de padecer esquizofrenia. Esto se debe a que interactúan entre ellos regulando la señalización glutamatérgica por medio de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), y se ha teorizado que la disfunción de estos receptores puede ser uno de los orígenes de la enfermedad.^{11,12}

En este ámbito también se ha analizado el gen PRODH2 que sirve como precursor del glutamato y también cree que puede estar asociado al desarrollo de esquizofrenia. Además este gen se encuentra en la ya mencionada región 22q11 asociada el síndrome VCF.¹¹

Además de debido a la neurotransmisión se seleccionaron genes candidatos basándose en otras hipótesis sobre la etiología de la esquizofrenia. Basándose en teorías relacionadas con el neurodesarrollo se ha estudiado el gen NOTCH4 que codifica para un receptor transmembrana que regula la diferenciación de todos los tipos celulares y se localiza en la región 6p21.3.^{9,11,12}

También se han asociado genes involucrados en el sistema inmunitario como el gen DRB1, genes de la interleukina IL-1 e IL-2. Y otros genes asociados a procesos distintos como el gen que codifica la disbindina (DTNBP1) implicado en el mantenimiento de las sinapsis, gen RELN que codifica una proteína involucrada en la neurogénesis o el gen SYN3 implicado en la sinaptogénesis.^{9,11,12}

Otros genes

Como se ha mencionado con anterioridad gracias a los estudios GWAS se han podido identificar genes asociados a la enfermedad sin la necesidad de establecer antes una hipótesis, sino que los propios resultados del estudio establecen que genes son susceptibles de presentar dicha asociación.⁹ Algunos de los más destacados son:

La región del Complejo Principal de Histocompatibilidad (Major Histocompatibility Complex, MHC) presenta la asociación genética más significativa estudiada. También es la región del genoma humano con más densidad de genes. Variabilidad genética en la misma confiere susceptibilidad a múltiples enfermedades.^{16,17} Entre estos numerosos genes destacan aquellos con funciones autoinmunes, lo que podría explicar el mayor riesgo de padecer la enfermedad que tienen los nacidos en invierno, época más propicia para infecciones. Además en esta región existen genes no relacionados con el sistema inmunitario como el gen NOTCH4 del que se ha hablado con anterioridad.⁹ Otros genes relevantes ubicados en esta región son SYNGAP1 que codifica la proteína activadora *Synaptic Ras GTPasa 1* y CSNK2B codificador de la proteína con el mismo nombre que regula rutas metabólicas y señalización entre otras funciones.¹⁸

Múltiples autores consultados establecen que existe asociación entre la esquizofrenia y el gen CACNA1C.^{9,16,17,18} Este gen codifica la subunidad alfa del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje. Estos canales presentan una influencia directa en la transcripción por medio de regulación génica en aspectos como la plasticidad neuronal.⁹

Variaciones en el gen ZNF804A han sido asociadas a la esquizofrenia después de estudios en personas sanas en los que se observó, que dichas variaciones ocasionaban una reducción en la conectividad de diferentes zonas del cerebro. Esta reducción en la conectividad mostraba patrones similares que en enfermos de esquizofrenia, de ahí la asociación establecida.⁹

Existen muchos más genes que han demostrado cierta asociación con la esquizofrenia, pero su número es tan alto que no sería posible cubrirlos en este trabajo.

Para finalizar se ha revisado el estudio realizado por Johnson et al ¹⁹ en 2017. En este estudio se llevó a cabo un análisis de 25 polimorfismos de genes candidatos históricamente asociados con esquizofrenia (NOTCH4, DRD2, COMT, DRD3, DRD4, PRODH...) bajo la hipótesis de que estos genes no están más asociados con la esquizofrenia de lo que les correspondería por aleatoriedad.

Los resultados sugirieron que estos genes candidatos en conjunto no tenían mayor asociación con la esquizofrenia que grupos control de genes seleccionados aleatoriamente. Sin embargo eso no significa que individualmente sí que presentasen mayor asociación de la esperada por simple aleatoriedad.¹⁹

CONCLUSIONES

- En los comienzos del estudio de los orígenes de la esquizofrenia se pudo observar un obvio componente genético ya que en se solía presentar una marcada agregación familiar.
- La genética clásica comprobó esta hipótesis mediante estudios de familiares, gemelos y adopción, a la vez que se evidenció la acción de factores ambientales implicados. Se determinó que la influencia de la heredabilidad frente a los factores ambientales se situaba en un 80%.
- Más adelante gracias a la aparición de la genética molecular con los estudios de ligamiento y asociación se procedió a la búsqueda de los genes concretos que causaban esta heredabilidad. Obteniéndose resultados favorables para un gran número de genes y regiones cromosómicas.
- A día de hoy existen numerosísimos genes que han demostrado cierta asociación con la enfermedad, pero ninguno de ellos garantiza su aparición sino que establecen una base genética susceptible de padecer la enfermedad bajo los efectos de determinados factores ambientales.

BIBLIOGRAFIA

Según Vancouver:

1. Esquizofrenia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2020 [citado 7 March 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354443>
2. Esquizofrenia [Internet]. Who.int. 2020 [citado 7 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. Acerca de la esquizofrenia [Internet]. Esquizofrenia24x7. 2020 [citado 7 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.esquizofrenia24x7.com/sobre-esquizofrenia>
4. ¿Quiénes pueden tener riesgo de padecerla? [Internet]. Esquizofrenia24x7. 2020 [citado 7 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.esquizofrenia24x7.com/sobre-esquizofrenia/quienes-riesgo>
5. Esquizofrenia: Lo Que Usted Necesita Saber [Internet]. Mental Health America. 2020 [citado 7 marzo 2020]. Disponible en: <https://mhanational.org/esquizofrenia-lo-que-usted-necesita-saber>
6. NIMH » La esquizofrenia [Internet]. Nimh.nih.gov. 2020 [citado 7 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/index.shtml#pub3>
7. Tipos de esquizofrenia [Internet]. Esquizofrenia24x7. 2020 [citado 15 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.esquizofrenia24x7.com/sobre-esquizofrenia/tipos-de-esquizofrenia>

8. Los 6 tipos de esquizofrenia (y características asociadas) [Internet]. Psicologiamente.com. 2020 [citado 17 marzo 2020]. Disponible en: <https://psicologiamente.com/clinica/tipos-de-esquizofrenia>
9. Carrera Cachaza N. Estudio genético en esquizofrenia: análisis de variantes funcionales para la identificación de factores de predisposición [Internet]. Minerva.usc.es. 2012 [citado 10 mayo 2020]. Disponible en: https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/5130/REP_215.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Honorato J, Arango C, Sanjuán J, Ros S, Vieta E, Ayuso J et al. “Presente y futuro de las enfermedades mentales más prevalentes” [Internet]. Consaludmental.org. 2011 [citado 13 abril 2020]. Disponible en: <https://consaludmental.org/publicaciones/InformeInesmesaludmental.pdf>
11. Pacheco A, Raventós H. View of Genetics of Schizophrenia: advances in the study of candidate genes [Internet]. Revistas.ucr.ac.cr. 2004 [citado en 1 mayo 2020]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/15280/14595>
12. Oliván Roldán C. Genética de la esquizofrenia: serotonina, dopamina e interleukinas [Internet]. dialnet.unirioja.es. 2016 [citado 1 mayo 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=660565>
13. Aguilar-Valles A. Identification of Genetic Factors in the Etiology of Schizophrenia [Internet]. Scielo.org.co. 2011 [citado 1 mayo 2020]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2011000300009&lang=es
14. Fatjó-Vilas Mestre M. ¿Qué sabemos de las bases genéticas de la esquizofrenia? [Internet]. dialnet.unirioja.es. 2019 [citado 1 mayo 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6853894>

15. Saiz Ruiz J, Vega Sánchez D, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia [Internet]. Scielo.isciii.es. 2010 [citado 2 May 2020]. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-52742010000300004&script=sci_arttext&tlng=pt

16. Gejman P, Sanders A. La etiología de la esquizofrenia [Internet]. Medicinabuenosaires.com. 2012 [citado 5 mayo 2020]. Disponible en:

<http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/22763160.pdf>

17. Ma C, Gu C, Huo Y, Li X, Luo X- jian. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [citado 17 mayo 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851982/>

18. Niu H-M, Yang P, Cheng H-H, Hao R-H, Dong S-S, Yao S, Chen X-F, Yan H, Zhang Z-J, Chen Y-X, Jiang F, Yang T-L, Guo Y. Comprehensive functional annotation of susceptibility SNPs prioritized 10 genes for schizophrenia [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [citado 17 mayo 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355777/>

19. Johnson EC, Border R, Melroy-Greif WE, de Leeuw CA, Ehringer MA, Keller MC. No Evidence That Schizophrenia Candidate Genes Are More Associated With Schizophrenia Than Noncandidate Genes. [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [citado 17 mayo 2020]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28823710>