



Introducción

La esquizofrenia es el paradigma de la locura. Esa pérdida de contacto con la realidad, esa alteración profunda del pensamiento, esa desconexión entre lo que se ve u oye y lo que se interpreta ver y oír, esa evasión involuntaria del mundo real, esas conductas bizarras que chocan con el orden establecido, esa mentalidad disociada, ese mundo delirante que emerge de un interior enigmático, son manifestaciones de lo que vulgarmente se conoce como “perder la cabeza”, un fenómeno tan antiguo como la propia humanidad (y no ajeno a otras especies, que lo camuflan por la falta de lenguaje).

Hace 30 años, el profesor Tsuyoshi Nishimura, catedrático de psiquiatría de la Universidad de Osaka, en Japón, decía que las enfermedades más terribles que puede sufrir la especie humana son la esquizofrenia y la demencia; la esquizofrenia, porque nos hace perder el contacto con la realidad; la demencia, porque nos impide saber quienes somos, de donde venimos y a donde vamos. Para Robert Buchanan y William Carpenter, la esquizofrenia es la enfermedad central de la psiquiatría; el trastorno más profundamente disruptivo de nuestro cerebro que compromete el pensamiento, la percepción, las emociones,



Los Genes de la Locura

Genómica de la Esquizofrenia y los Trastornos Psicóticos

Ramón Cacabelos, Lucía Fernández-Novoa, Rocío Martínez-Bouza, Juan C. Carril, Iván Carrera, Carmen Fraile, Iván Tellado, Lola Corzo, Valter Lombardi

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes
Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica
Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica
15165-Bergondo, Coruña

los movimientos y la conducta. Emil Kraepelin, el padre de la psiquiatría, a comienzos del siglo XX, la llamaba *Dementia praecox*, por afectar preferentemente a la gente joven. Eugene Bleuler fue quien le puso el nombre de esquizofrenia en 1911. Desde entonces, muchas mentes brillantes de todas las culturas se esforzaron por entender las claves de la esquizofrenia, sin suerte. Las escuelas psicodinámicas y neurodinámicas también quisieron aportar su grano de arena para interpretar, desde un punto de vista puramente psicológico y mental, la esquizofrenia; pero fracasaron, porque el sustrato de la esquizofrenia es

orgánico. Los modelos psicoanalíticos clásicos de Sigmund Freud, Paul Federn y Heinz Hartmann se tropezaron con la incapacidad del psicoanálisis para dar respuesta a la complejidad de la locura. Los modelos interpersonales de Harry Stack Sullivan; los modelos objeto-relacionales de Melanie Klein, W.R.D. Fairbairn, Margaret Mahler y Ping-Nie Pao; los modelos relacionados con la dinámica familiar y las transacciones de Gregory Bateson y Donald Jackson, Ruth y Theodore Lidz, Lyman Wynne y Margaret Singer; los modelos de la diátesis del estrés; los modelos de las redes neuronales; y el modelo biopsicosocial, >



Se estima que la heredabilidad de la esquizofrenia es del 50-60%

resultaron intentos baldíos para explicar el sustrato de la locura. El enigma de por qué enloquecemos sigue vigente, oculto en la fábrica más prodigiosa de la evolución: nuestro cerebro.

¿Cuántos locos hay en el mundo? Obviamente, no todas las formas de locura son iguales. La esquizofrenia, como tal, la padecen un 0.85-1.0% de las personas; pero hay otras variantes del espectro esquizofreniforme, como el trastorno de personalidad esquizoide, que se ve en un 1-4% de la población, la psicosis esquizoafectiva, con una frecuencia del 0.7%, o las psicosis atípicas o trastornos delirantes, que también presentan una frecuencia del 0.7%. Mucho más frecuentes son las psicosis tóxicas (por drogas) o las psicosis post-traumáticas (por golpes o accidentes). La psicosis esquizofrénica coexiste con el alcoholismo en un 24-33% y con la drogodependencia en un 12-27% de los casos. Todas estas variantes,

son formas diversas de manifestarse la alteración de nuestro cerebro, dentro del amplio espectro de la locura (que nada tiene que ver con la depresión, la ansiedad, u otras muchas enfermedades psiquiátricas). En general, analizada la esquizofrenia en todas las culturas, su prevalencia oscila entre el 0.06% y el 1.7%, y su incidencia es del 0.016 al 0.042% anual.

La gran pregunta es ¿por qué enloquecemos?

Fenotipo: El rostro clínico de la esquizofrenia

La manifestación clínica de una enfermedad es su fenotipo, lo que la familia y la sociedad ven, lo que empuja a buscar ayuda médica, y lo que usa la psiquiatría y las neurociencias clínicas para establecer un diagnóstico clínico. Los verdaderos categorizadores del perfil clínico de la esquizofrenia, tal como hoy se describe en los textos de psiquiatría, fueron Emil Kraepelin (que la bautizó como *dementia praecox*, siguiendo las ideas pioneras de Benedict A. Morel, que fue quien realmente primero habló de la *démence précoce*), Eugen Bleuler (que le dió el nombre de esquizofrenia

y definió los síntomas cardinales, como las 4As: *association disturbances*, *affective disturbances*, *autism*, *ambivalence*), Manfred Bleuler (primero en enfatizar sobre el componente genético de la esquizofrenia), Adolf Meyer, y otros teóricos, como Harry Stack Sullivan en el campo psicoanalítico, o Ernst Kretschmer, Gabriel Langfeldt, Kurt Schneider y Karl Jaspers, entre los más clásicos.

La nosología comparativa se sistematizó con la aparición de las clasificaciones del DSM-I en 1952, publicado por el Servicio de Hospitales Mentales de la *American Psychiatric Association*, que diferenciaba las reacciones esquizofrénicas (o tipos) en hebefrénica, catatónica, paranoide, indiferenciada aguda, indiferenciada crónica, esquizoafectiva, infantil y residual. En 1968 apareció el DSM-II, siguiendo criterios del ICD-8 (*International Statistical Classification of Disease Injuries and Causes of Death*), de la Organización Mundial de la Salud (WHO, *World Health Organization*). En 1980 apareció el DSM-III y su versión revisada (DSM-III-R), que luego se convirtió en el DSM-IV, que utilizamos actualmente, a la espera de un DSM-V (si alguna vez aparece).

El DSM-IV caracteriza los síntomas primarios de la esquizofrenia en 5 tipos: (1) *Delusions* (ideas delirantes), (2) Alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles, sensorio-perceptivas, u otras), (3) Lenguaje desorganizado, (4) Conducta catatónica, y (5) Síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abolición). El mismo DSM-IV clasifica el curso longitudinal de la esquizofrenia en 6 tipos: (1) trastorno episódico con síntomas residuales interepisódicos y síntomas negativos prominentes, (2) trastorno episódico sin síntomas residuales interepisódicos, (3) trastorno continuo con síntomas negativos prominentes, (4) episodio aislado con remisión parcial y síntomas negativos, (5) episodio simple con remisión total, y (6) otros patrones conductuales o sin especificar. En el ICD-10 actual se diferencian: (1) trastorno esquizofrénico continuo o persistente, (2) trastorno episódico con déficit progresivo, (3) trastorno episódico con déficit estable, (4) episodio remitente, (5) remisión incompleta, (6) remisión completa, y (7) otros; además, se describe y tipifica el perfil y los criterios diagnósticos de: (1) esquizofrenia paranoide, (2) esquizofrenia hebefrénica, (3) esquizofrenia catatónica, (4) esquizofrenia indiferenciada, (5) depresión postesquizofrénica, (6) esquizofrenia residual, (7) esquizofrenia simple, (8) otros tipos de esquizofrenia, y (9) esquizo-

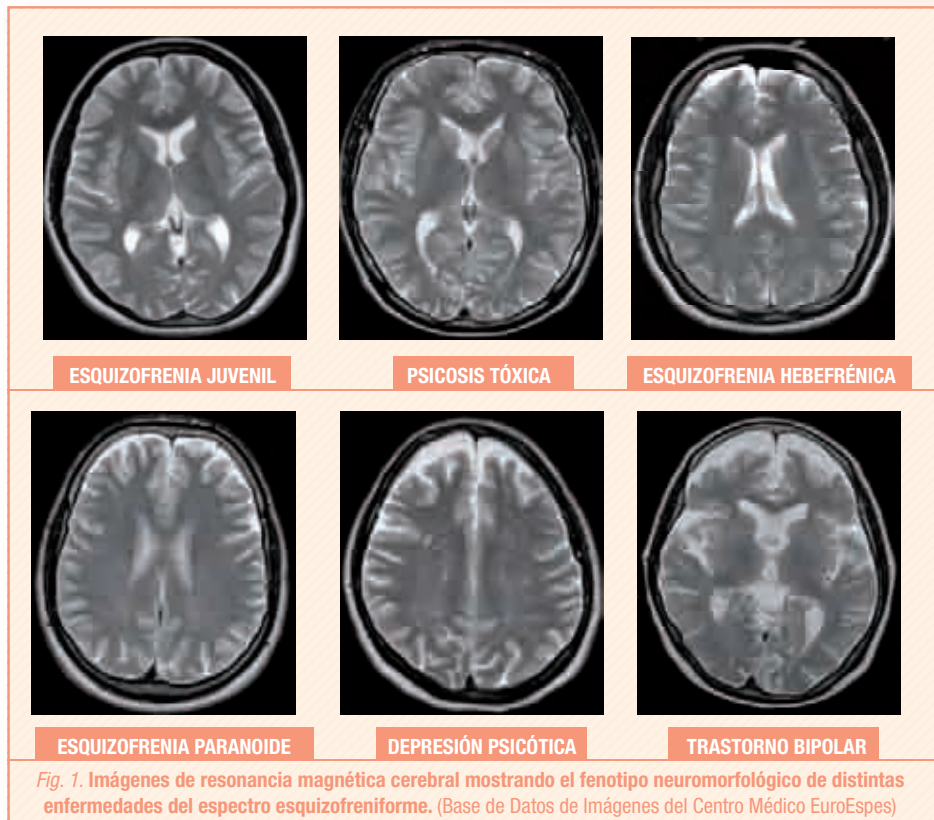


Fig. 1. Imágenes de resonancia magnética cerebral mostrando el fenotipo neuromorfológico de distintas enfermedades del espectro esquizofreniforme. (Base de Datos de Imágenes del Centro Médico EuroEspes)

frenia no especificada, de los que se sirven los clínicos para poner nombre y apellido a los diferentes tipos de esquizofrenia. Diferentes escuelas de pensamiento aportaron a lo largo de la historia sus propios criterios clínicos. Las clasificaciones supervivientes, que superaron el paso del tiempo, fueron los criterios de Kurt Schneider, los criterios de Gabriel Langfeldt, el índice de esquizofrenia de New Haven, el sistema flexible, los criterios de investigación diagnóstica, los criterios de St. Louis, el *Present State Examination*, y los criterios de Tsuang y Winokur, magníficamente desarrollados por Robert Camcro y Lehmann en la séptima edición de la magnífica obra editada por Benjamin y Virginia Sadock, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, cuya primera edición vio la luz en 1967, la gran obra faraónica de Harold I. Kaplan (1927-1998).

La expresión morfológica del fenotipo clínico que revelan las técnicas de neuroimagen estática (TAC, RMN) es bastante anodina, caracterizada en algunos casos por atrofia del lóbulo frontal (*Fig. 1*) y estructuras del sistema límbico, especialmente el hipocampo y la corteza entorrinal. Las técnicas de neuroimagen funcional (PET, SPECT, fRMN) revelan una clara disminución gradual de la sustancia gris (deterioro neuronal) de la corteza frontal y en menor medida, parieto-temporal- (*Fig. 2*); las técnicas electrofisiológicas y cartográficas (cartografía cerebral, EEG computerizado) muestran un claro patrón de hipofrontalidad, con enlentecimiento de la actividad cerebral en el lóbulo anterior del cerebro (*Fig. 3-7*); y la topografía óptica digital señala cambios caprichosos en la corteza cerebral, como aumento del consumo de oxígeno y hemoglobina en las zonas de actividad alucinógena (corteza occipital en alucinaciones visuales; corteza temporal en alucinaciones auditivas; corteza parietal en alucinaciones somestésicas) (*Fig. 8*). Estos patrones son muy similares en la esquizofrenia típica (hebefrénica, paranoide), en la psicosis tóxica (drogas, alcohol), en la psicosis post-traumática con micro o macrolesiones en lóbulo frontal, en las psicosis puerperales o en la depresión psicótica (*Fig. 3-7*).

Factores de Riesgo

La esquizofrenia es el prototipo de enfermedad multifactorial en el que convergen factores genéticos y factores ambientales.

Posición en SZGene	Gen	SNPs	Alelo (menor/mayor)
1	DISC1	rs3737597	A-/G
2	SLC18A1	rs2270641	C-/A
3	GABRB2	ninguno	
4	DRD2	rs1079597 (TaqI-B)	A-/G-
		rs6277	C-/T
		rs1801028	G-/C
		rs6275	T-/C
5	GWA 10q2613	rs17101921	A-/G
6	AKT1	rs3803300	A-/G
7	GRIN2B	rs1019385	T-/G-
		rs7301328	G-/C
8	DGCR2	rs2073776	A-/G
9	PLXNA2	rs1327175	G-/C
10	RPGRIPL	rs9922369	A-/G
11	TPH1	rs1800532	A-/G
12	DRD4	120-bp TR	S/L-
		rs1800955	C-/T
		rs3916971	T-/C-
		rs778294	T-/C
13	DAOA	rs2391191 (M15)	A-/G
		rs1602565	C-/T
14	GWA 11p141	ninguno	
15	DRD1	ninguno	
16	HTR2A	rs6311	A-/G
17	RELN	rs7341475	A-/G-
18	APOE		e2/3/4-
19	NRG1	rs2439272	A-/G-
		rs35753505	C-/T
		rs473376	G-/A
20	IL1B	rs1143634	T-/C
21	MTHFR	rs1801133	T-/C
22	COMT	rs4680	A-/G-
		rs737865	C-/T-
23	HP	Hp1/2	1/2-
24	DAO	rs2111902	G-/T
		rs3741775	C-/G-
		rs3918346	A-/G
		rs4623951	C-/T-
25	TP53	rs1042522	C-/G
26	ZNF804A	rs1344706	G-/T-
27	GWA 16p1312	rs71992086	T-/A
		rs1011313	T-/C
		rs1018381	T-/C
28	DTNBP1	rs2619538(SNPA)	T-/A
		rs3213207(P1635)	G-/A-
		rs3016384	T-/C
29	OPCML	rs3016384	T-/C
30	RGS4	rs2661319 (SNP16)	A-/G-

Tabla 2. Relación de los 30 genes con mayor susceptibilidad para esquizofrenia según SZGene. Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010

Podemos nacer con una genética de riesgo, pero la enfermedad se desarrollará o no dependiendo de múltiples factores que se encuentran en nuestro perimundo. Entre estos factores están la raza o etnia, la edad (menores de 45 años), el sexo (en los hombres aparece entre los 15-25 años; en las mujeres, más tarde, entre los 25 y 35, aunque no hay reglas fijas), la estación del año al nacer (invierno), el orden del nacimiento (los primogénitos en familias pequeñas, y los hijos menores en familias numerosas), complicaciones fetales y perinatales (microtraumatismos de parto), clase social (bajo nivel), estatus marital o estado civil (solteros), emigración (estrés de los emigrantes), urbanización e industrialización

(más frecuente en el medio urbano que en el rural), género de vida (eventos estresantes), infecciones perinatales (hipótesis vírica), ideación suicida (10% de los esquizofrénicos acaban suicidándose), y otros factores de riesgo de menor consideración (aparte de las psicosis inducidas por alcohol, drogas o traumatismos craneoencefálicos).

Mecanismos Patogénicos

En un cerebro genéticamente vulnerable, alguno o varios de estos factores de riesgo acaba desencadenando una crisis neuronal

que conduce al fracaso del cerebro. Se estima que la heredabilidad de la esquizofrenia es del 50-60%. Las hipótesis neurobiológicas que potencialmente podrían explicar el fenómeno esquizofrénico serían: (i) defectos genómicos poligénicos y multifactoriales que afectarían a extensas regiones del genoma humano; a mayor defecto genómico, mayor severidad de la enfermedad y mayor anticipación; (ii) interacciones entre un genoma defectuoso y agresiones intrauterinas y perinatales; (iii) defectos neuroevolutivos que impedirían al cerebro desarrollarse y madurar con normalidad; (iv) trastornos en diversos sistemas de neurotransmisión (dopamina, acetilcolina, serotonina, GABA, neuropéptidos, glutamato) (Fig. 9-10); (v) infecciones estacionales; (vi) alteraciones neuroinmunes y neuroinmunoviológicas que harían vulnerables a las neuronas durante las fases madurativas del cerebro; y (vii) fenómenos epigenéticos, relacionados con la metilación del ADN, con los ARNs de interferencia y otros procesos de disfunción genómica sin alteración aparente de la estructura del genoma.

Las hipótesis límbico-prefrontales han dominado el panorama de la neuropatología de la esquizofrenia durante años, sustentadas en la demostración de una disminución del volumen de la materia gris (y blanca) prefrontal (Fig. 2), en anomalías de las interneuronas del área prefrontal, en la alteración del flujo sanguíneo y el metabolismo prefrontal, y en la disminución volumétrica del hipocampo y la corteza entorrinal. La disfunción del circuito cíngulo-ganglios basales-tálamo-cortical podría estar relacionada con algunos de los síntomas psicóticos

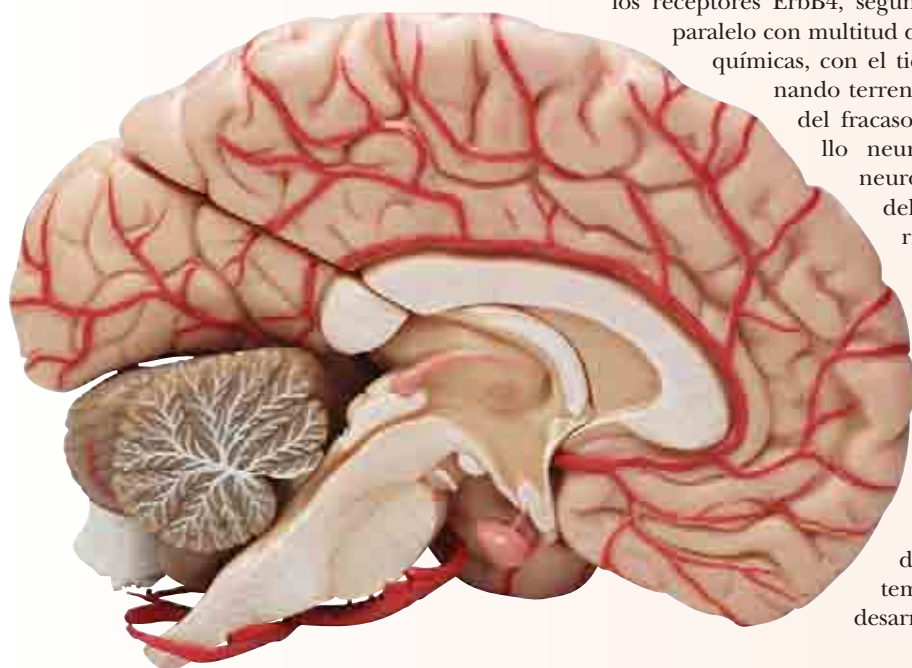
que caracterizan el fenotipo clínico de la esquizofrenia, mientras que las alteraciones del circuito prefrontal dorsolateral podrían estar asociadas a los síntomas negativos y déficits cognitivo-conductuales de la esquizofrenia. El compromiso de las áreas de Wernicke y Broca y las áreas de asociación neocortical podrían explicar en parte las alucinaciones, las ideas delirantes y el trastorno del pensamiento. Sin embargo, estas hipótesis morfológicas se ajustan a un planteamiento patogénico muy reduccionista y posiblemente anacrónico.

Desde un punto de vista neuroquímico, la hipótesis predominante es la de la disfunción dopaminérgica. De hecho, toda la psicofarmacología de la esquizofrenia (fármacos antipsicóticos, tranquilizantes mayores, neurolepticos), se basa en la manipulación bioquímica de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, y -en menor medida- GABAérgica, glutamatérgica y colinérgica. Inicialmente se enfatizó que la hiperdopaminergia era la causa principal de la esquizofrenia; pero una reconceptualización de esta hipótesis condujo a la postulación de una hiperdopaminergia subcortical y una hipodopaminergia prefrontal, según refieren los estudios de Howes y Kapur. La hipótesis de Carlsson preconizaba que los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia se debían a un fallo del sistema mesolímbico y mesocortical, con la consecuente hipofunción del sistema glutamatérgico, mediado por los receptores NMDA (N-Metil-D-Aspartato). La emergencia de síntomas positivos (alucinaciones), y la regresión sináptica fueron atribuidos a fallos en la neuregulina y en los receptores ErbB4, según Bennet. En paralelo con multitud de teorías bioquímicas, con el tiempo fue ganando terreno la hipótesis del fracaso del desarrollo neuronal (teoría neuroevolutiva o del neurodesarrollo). Diversas evidencias microscópicas y moleculares apuntaban a un fallo madurativo en la estructura neuronal desde fases tempranas del desarrollo cerebral,

que se consolidaban en forma de circuitos aberrantes en la adolescencia, y podrían justificar la emergencia de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia juvenil. Las pruebas neuropatológicas en esta dirección eran atractivas: cambios en la estructura cerebral, atrofia cortical (potenciada por los neurolepticos), ensanchamiento ventricular, anomalías en la disposición laminar de la corteza cerebral, gliosis. Para justificar científicamente estas alteraciones morfológicas hacían falta evidencias moleculares, que fueron apareciendo de la mano de la genética y la biología molecular: expresión anómala de proteínas responsables de la maduración y migración de neuronas y glía, fracaso de la proliferación celular, de la apoptosis neuronal necesaria para la metamorfosis madurativa del cerebro, enlentecimiento, retraso o fallo de la expansión axonal, alteración de la sinaptogénesis. A estos factores neuromoleculares se sumaron factores ambientales (aumento de complicaciones obstétricas y ticológicas, aumento de casos de esquizofrenia en niños con supuestas infecciones virales o bacterianas perinatales), y posibles interacciones deletéreas entre genoma y ambiente (muchos de los genes que se fueron descubriendo asociados a la esquizofrenia se regulaban y/o modificaban por fenómenos hipóxicos; se descubrieron abundantes microdeleciones y duplicaciones en el genoma de pacientes con esquizofrenia, y se identificó una sobre-expresión de genes relacionados con agentes patógenos en casos de esquizofrenia). Todo ello configura a la esquizofrenia como un prototipo de enfermedad compleja, poligénica y multifactorial, en la que la convergencia de factores genéticos, polimorfismos de alta vulnerabilidad neuronal y factores medioambientales generan una severa alteración madurativa y funcional del sistema nervioso cuyo fenotipo clínico es un síndrome psicótico que filogenéticamente empieza a manifestarse cuando el linaje humano diverge de los primates no-homínidos, de acuerdo a los postulados de Dean.

Genética de la Esquizofrenia

Desde tiempos remotos se vió que la esquizofrenia se acumulaba en determinadas familias, sugiriendo la existencia de un profundo componente genético. En los últimos 50 años, desde los estudios pioneros revisados por Edith Zerbin-Rüdin, se han publicado más de 12.000 trabajos sobre la genética de la esquizofrenia, incluyendo



estudios poblacionales, estudios familiares, estudios gemelares, estudios de adopción, estudios de ligamiento genético, estudios de asociación y estudios genómicos. El riesgo de esquizofrenia en parientes de probandos varía desde un 1.4% a un 16.2% en diversos estudios. Actualmente se estima que la heredabilidad de la esquizofrenia es del 50-60%, con una contribución de factores ambientales del 5-10%. En base a estudios epidemiológicos se ha comprobado que el riesgo de padecer esquizofrenia es de menos del 1% en la población general, 2% si existen casos de esquizofrenia en primos o tíos, 4% en sobrinos, 5% en nietos, 6% en mediohermanos (hijos de distinto progenitor), 6% en caso de que uno de los padres haya sufrido la enfermedad, 9% si la enfermedad se ha manifestado en algún hermano (hijos de idénticos progenitores), 13% si aparece en hijos, 17% en gemelos bivitelinos (mellizos), y 48% en gemelos monovitelinos (gemelos idénticos) (Fig. 11).

La genética molecular y los estudios genómicos han permitido dar un gran salto en el entendimiento de la genética de la esquizofrenia y en el estudio molecular de los mecanismos patogénicos subyacentes a la expresión de la enfermedad. En la actualidad conocemos más de 200 genes diferentes, distribuidos a lo largo del genoma humano, cuyas mutaciones o polimorfismos de riesgo se asocian potencialmente a esquizofrenia (Tablas 1-2). La esquizofrenia y el trastorno bipolar (psicosis maníaco-depresiva) comparten perfil genético de riesgo. Se han descubierto importantes segmentos genómicos con daño estructural que podrían contribuir a la expresión anómala de proteínas responsables de la madurez cerebral, cuya alteración podría causar trastornos mentales severos, retraso mental y cuadros psicóticos. Desde una perspectiva genómica (estructural y funcional) existen fundadas evidencias que nos aproximan al origen poligénico y multifactorial de la enfermedad, y abren nuevas puertas para la puesta en marcha de programas predictivos y preventivos y para la personalización de los tratamientos antipsicóticos mediante la implantación de programas de farmacogenética personalizada (Tabla 3).

Genómica Estructural de la Esquizofrenia

Diversos estudios de ligamiento genético han puesto de manifiesto que existen alteraciones estructurales en el genoma

DETERIORO NEURONAL EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

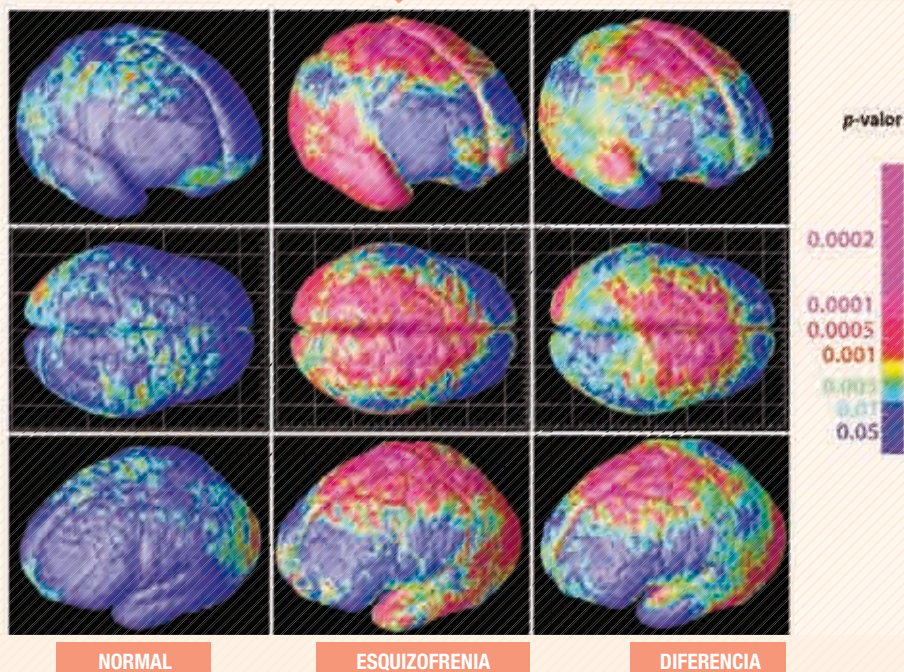


Fig. 2. Imágenes del cerebro normal y del cerebro afectado por esquizofrenia en las que se muestran las zonas de daño neuronal preferente en regiones temporales y fronto-parietales (Adaptado de Thompson et al., 2000. http://www.loni.ucla.edu/~thompson/SZ/schizo_atlas.html <http://www.schizophrenia.com/schizpictures.html>)

humano que se asocian al riesgo de esquizofrenia y otros trastornos mentales. Estos segmentos incluyen las siguientes regiones del genoma: 8p21, 8q22.1 (rs911, 99.26 cM), 8p23.3-p12, 8q24.1, 9q34, 11p11.2-q22.3, 11p15.2 (rs722317, 24.27 cM), 12q24.1, 15q22-23, 16q24.3 (rs1006547, 130.48 cM), 17q21, 20q13.2 (rs1022689, 81.73 cM), y 22q11.1. Estas regiones representan puntos de vulnerabilidad genómica cuya alteración estructural afecta a la función cerebral. Aproximadamente un 10% de nuestro genoma es rico en regiones que presentan microdeleciones y duplicaciones que resultan de un *crossing over* defectuoso en la fase de apareamiento genómico de los progenitores. Algunos de estos defectos estructurales del genoma son importantes en la esquizofrenia, en el autismo y en la epilepsia. La frecuencia de aneuploidías en los cromosomas 1, 7, 11, 13, 14, 17, 18, 21, X e Y es del 0.5% en el cerebro humano normal y del 10-20% en cerebros enfermos. Abundantes variantes multiplicativas (CNVs, *Copy Number Variants*) han sido detectadas en estudios genómicos completos en casos de esquizofrenia mediante tecnología de microarrays. Se han visto importantes deleciones en un 30% de los pacientes con esquizofrenia

en 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p13.11 y 22q11.2. Hay 484 genes en 8p, muchos de los cuales son oncogenes y genes que codifican proteínas asociadas a la represión tumoral. En esta región se han identificado 21 genes (*ADRA1A, ARHGEF10, CHRNA2, CHRNA6, CHRNA3, DKK4, DPYSL2, EGR3, FGF17, FGF20, FGFR1, FZD3, LDL, NAT2, NEF3, NRG1, PCMI, PLAT, PPP3CC, SFRP1, VMAT1/SLC18A1*) que contribuyen a la manifestación de trastornos psiquiátricos (esquizofrenia, autismo, depresión, trastorno bipolar), enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzhei-



Tanto el nivel de eficacia como de seguridad farmacológica con fármacos antipsicóticos viene determinado por el perfil genómico de cada persona

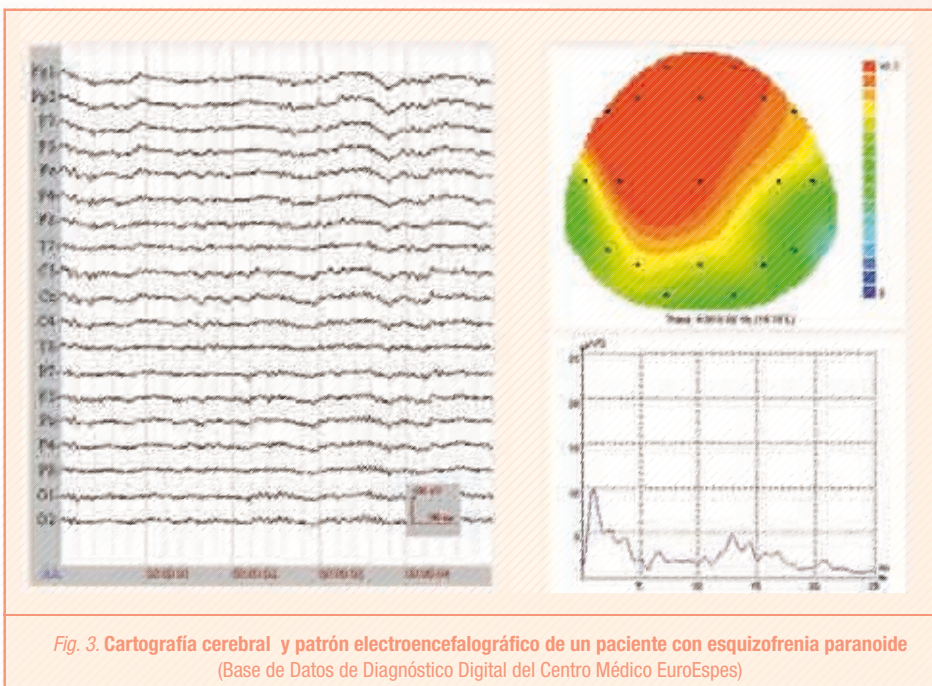


Fig. 3. Cartografía cerebral y patrón electroencefalográfico de un paciente con esquizofrenia paranoide (Base de Datos de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes)

mer, enfermedad de Parkinson), y cáncer. Las epilepsias idiopáticas generalizadas representan el 30% de todos los casos de epilepsia. Las microdeleciones en 15q13.3 son un importante factor de riesgo genético en este tipo de epilepsias. Otras regiones de riesgo para epileptogénesis idiopática son 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 y 22q11.2. Una región de alto riesgo, en la que aparecen microdeleciones que contribuyen al autismo, la epilepsia y el retraso mental, es 15q13.3. Esta región está próxima al locus responsable del síndrome de Prader-Willi/Angelman. Deleciones y duplicaciones en 16p13.1 están presentes en casos de autismo, retraso mental y esquizofrenia. El síndrome velocardi facial, también conocido como síndrome de deleción 22q11.2 (22qDS), causado por una pérdida de material genómico en esta región, también está presente en algunos casos de esquizofrenia, depresión, ansiedad y déficit de atención con hiperactividad. En un 20% de los niños con síndrome velocardi facial aparecen síntomas psicóticos claros. Un nuevo síndrome por deleción en 1q41q42, que compromete un segmento genómico de 1.17 Mb y afecta a 5 genes, muestra un fenotipo de holoprosencefalia, defectos de línea media (paladar hendido, hernia diafragmática), epilepsia, retraso mental y alteraciones madurativas. Otras microdeleciones y aberraciones genómicas de relevancia clínica han sido detectadas recientemente por hibridación genómica comparativa, incluyendo: síndrome de deleción 17q21.31, síndrome de duplicación 17q21.31, síndrome de deleción 15q13.3,

síndrome de deleción 16p11.2, síndrome de deleción 15q24, síndrome de deleción 1q41q42, síndrome de deleción 2p15p16.1 y síndrome de deleción 9q22.3.

Variantes Polimórficas de Riesgo

Entre los más de 200 genes asociados a esquizofrenia (Tabla 1), no todos tienen el mismo poder patogénico, ni todos han mostrado una inconfundible asociación a la enfermedad. En todas las enfermedades complejas, poligénicas y multifactoriales es muy difícil encontrar un factor genético de riesgo con una presencia superior al 25-30% porque, generalmente, estas enfermedades resultan de la suma de múltiples defectos genéticos en cientos o miles de genes distribuidos a lo largo del genoma. En estas circunstancias es corriente ver resultados dispares en los estudios de asociación genética, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y la falta de homogeneidad de la muestra de pacientes que cada autor incluye en sus respectivos estudios (o el número de pacientes, que también afecta al análisis estadístico). Asumiendo todas estas dificultades técnicas, de los más de 200 genes candidatos (Tabla 1), existen al menos 30 (Tabla 2) que han mostrado cierto poder asociativo con la esquizofrenia. Todos estos genes están relacionados con la madurez cerebral, los sistemas de neurotransmisión potencialmente alterados en la esquizofrenia, o con factores de riesgo que de forma

directa o indirecta participan en la expresión del fenotipo psicótico. Ejemplos de estos genes son (en orden de importancia, según el *Schizophrenia Research Forum*, www.szgene.org):

DISC1 (disrupted in schizophrenia 1): *DISC1* se localiza en el punto de fractura de la translocación balanceada t(1;11)(q42.1;q14.3). Se descubrió en una familia escocesa en la que se acumulaban casos de esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. Este gen codifica una proteína cuya mutación parece clave en la alteración de la neurogénesis, la madurez cerebral y la expresión del síndrome psicótico. Algunos polimorfismos de interés son rs821616 (Cys704Ser), rs6675281 (Leu607Phe), y rs821597.

SLC18A1 (solute carrier family 18 (vesicular monoamine), member 1): *SLC18A1*, también conocido como *VATI* (vesicular amine transporter 1), *VMATI* (vesicular monoamine transporter 1) o *CGAT* (adrenal chromaffin granule amine transporter), se localiza en 8p21.3 y codifica a la proteína transportadora de monoaminas, cuya mutación da lugar a una alteración en los sistemas de neurotransmisión adrenérgica, noradrenérgica y dopaminérgica.

Genes GABAérgicos: Mutaciones en diversos genes relacionados con la neurotransmisión GABAérgica están presentes en la población esquizofrénica. El déficit GABAérgico y anomalías en la expresión génica en regiones prefrontales son eventos casi omnipresentes en la esquizofrenia. Los genes más representativos de esta ruta neuroquímica son el *SLC6A1* (sodium-dependent and chloride-dependent gamma-aminobutyric acid transporter 1) y genes codificantes de proteínas asociadas a los receptores GABAérgicos.

Genes dopaminérgicos: Las alteraciones en los mecanismos de neurotransmisión dopaminérgica a nivel mesolímbico y mesocortical (Fig. 10) son hallazgos clásicos en la neuroquímica de la esquizofrenia. En concordancia con este mecanismo patogénico está la existencia de diversas mutaciones en genes de los receptores dopaminérgicos *DRD2*, *DRD4*, *DARPP-32* (*PPP1R1B*) (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, 32 kDa), *DBH* (dopamine beta-hydroxylase), *DAT* (dopamine transporter), *COMT* (catechol-O-methyltransferase) y en el gen *TH*, que codifica a la tirosina-hidroxilasa, enzima responsable de la conversión de fenilalanina en dopamina.

Genes glutamatérgicos: Otro de los sistemas de neurotransmisión clásicamente implicado en la patogénesis de la esquizofrenia es el glutamatérgico. Mutaciones en varios genes de la ruta glutamatérgica han sido identificados en pacientes con esquizofrenia. Los más relevantes son: *GCLM* (glutamate-cysteine ligase modifier), *EAAT1-4* (transportadores del glutamato) y *vGluT1* (vesicular glutamate transporter 1), *GAD2* (glutamic acid decarboxylase 2), *GLUL* (glutamine synthetase), 6 genes relacionados con los receptores glutamatérgicos (*GRIA4*, *GRIN2I*, *GRIK3*, *GRIK4*, *GRIK5*, *GRM3*), *GLS1* (glutaminase), *GRID1* (glutamate receptor delta 1), *GCPII* (glutamate carboxypeptidase II), *GRM4* y *GRM7* (genes de los receptores metabotrópicos del grupo III), *NMDAR* (subunidad NR1 del receptor NMDA), y genes relacionados con serina y glicina.

NRG1, NRG3 (neuregulin): Este gen asienta en el locus 8p22-p11, en el que se han identificado diversas aberraciones genómicas. Mutaciones en este gen han sido detectadas en varios pedigrees de familias con esquizofrenia en Islandia. Este es uno de los genes mejor estudiados en la esquizofrenia. La proteína NRG1 es un factor de crecimiento pleiotrópico que participa en el desarrollo del cerebro y en la morfogénesis. La ruta neuregulin/ErbB4 participa en la morfogénesis de las espinas dendríticas, en la plasticidad sináptica glutamatérgica, y en el control de la actividad de redes neuronales.



NRGN (neurogranin): Un marcador (rs128078009-T) localizado unos 3457 pares de bases antes del gen de la neurogranina en 11q24.2 ha sido asociado con esquizofrenia con una frecuencia del 83%. *NRGN* se expresa exclusivamente en cerebro bajo control de las hormonas tiroideas y se encuentra disminuida en la corteza prefrontal de pacientes con esquizofrenia. El gen *NRGN* codifica a una proteína sustrato de una proteínaquinasa postsináptica que se une a calmodulina en ausencia de calcio. *NRGN* abunda en las espinas dendríticas de las neuronas piramidales CA1 del hipocampo. Se especula con que alteraciones en la actividad *NRGN* podrían mediar los

efectos de la hipofunción glutamatérgica (asociada a receptores NMDA) implicada en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

DTNBP1 (dystrobrevin binding protein 1) y Dysbindin: *DTNBP1* es el gen que codifica a la proteína dysbindin, cuya mutación está presente en pacientes con esquizofrenia. Esta proteína pertenece al complejo BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex 1), que participa en el tráfico endosómico, en la regulación de los receptores dopaminérgicos D_2 , en la neurogénesis y en la neurotransmisión sináptica.

DAOA (D-amino acid oxidase activator): El locus 13q32-q34 donde asienta el gen *DAOA* ha sido relacionado con la etiología de la esquizofrenia. En esta ubicación genómica se han identificado 2 variantes polimórficas (rs779293, rs3918342) asociadas a esquizofrenia. El gen *G72* ha sido uno de los más estudiados en esquizofrenia. Como la proteína *G72* activa a la enzima DAO (D-amino acid oxidase), al *G72* se le denominó *DAOA*.

RELN (reelin): Reelin es una larga proteína de la matriz extracelular que participa en la etiología de la esquizofrenia. El gen *RELN* codifica a esta glucoproteína crítica en el desarrollo cerebral y en la plasticidad sináptica y cuyos niveles se hallan muy disminuidos en el cerebro de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. El locus *RELN* se ubica en 7q21-32. Una hipermetilación del promotor *RELN* y una disminución de su expresión parecen ser factores contribuyentes en el endofenotipo de la esquizofrenia. El tejido cerebral de la re-

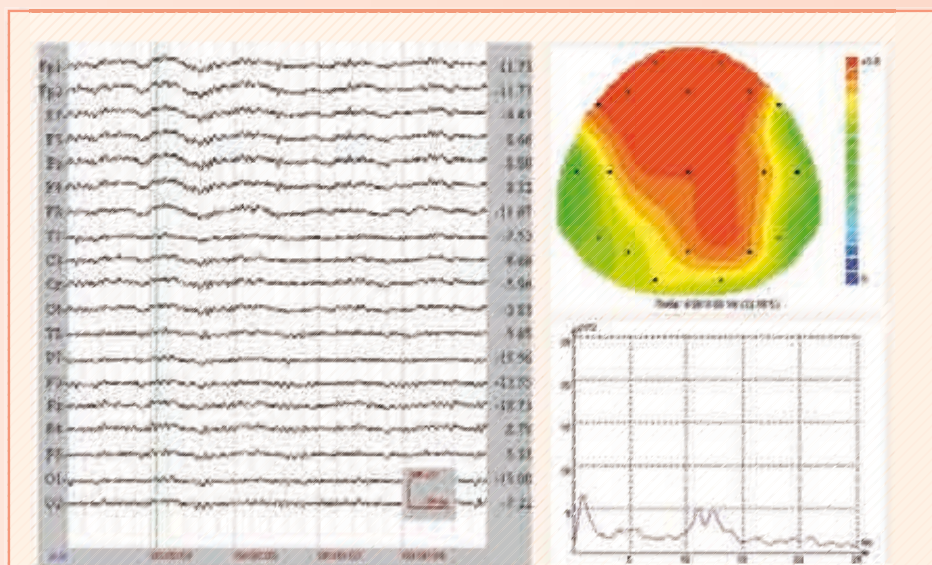


Fig. 4. Cartografía cerebral y patrón electroencefalográfico de un paciente con psicosis tóxica por consumo de drogas

(Base de Datos de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes)

gión temporal (área 41/42 de Brodmann) de pacientes postpuberales se halla fuertemente metilado en posiciones CpG localizadas entre -131 y -98 pb, sugiriendo que las hormonas sexuales en fase postpuberal encienden el proceso de hipermetilación de ADN en el locus *RELN* en periodos de la vida que se corresponden con el inicio de los síntomas de la esquizofrenia juvenil. Alteraciones en la expresión de *RELN* también afectan de forma dramática los sistemas de neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica. Los animales transgénicos deficientes en *RELN* muestran anomalías cerebrales, una reducción de *GAD67* (glutamato decarboxilasa 67), desarborización dendrítica y axonal en hipocampo y córtex cerebral, anomalías en la función sináptica y aberraciones conductuales similares al síndrome psicótico humano.

MHC (major histocompatibility complex): En estudios recientes, el *International Schizophrenia Consortium* y el *European SGENEplus* encontraron evidencias claras a favor de alteraciones genéticas en la vecindad de la región genómica donde asienta el complejo de histocompatibilidad (6p21.3-22.1) y la esquizofrenia. En esta región hay al menos 5 marcadores (*MCH/HIST1H2Bf*: rs6913660-C; *MHC/PRSS16*: rs13219354-T; *MHC/PRSS16*: rs6932590-T; *MHC/PGBD1*: rs13211507-T; *MHC/NOTCH4*: rs3131296-G) que representan alelos de riesgo con una frecuencia del 78-92%. Estos 5 marcadores en 6p se extienden a lo largo de unas 5 Mb y cubren un espacio genómico de 1.4 cM. La presencia de estos marcadores en relación de proximidad con el locus HLA podrían indicar que alteraciones en el aparato que regula la genómica del sistema HLA y la inmunidad en humanos contribuiría a la etiopatogenia de la enfermedad cuando eventos inmunogénicos exógenos

“**El conocimiento genético es fundamental a la hora de elegir un medicamento concreto, ajustar una dosis, o entender por qué un determinado paciente no responde a un tratamiento convencional**”

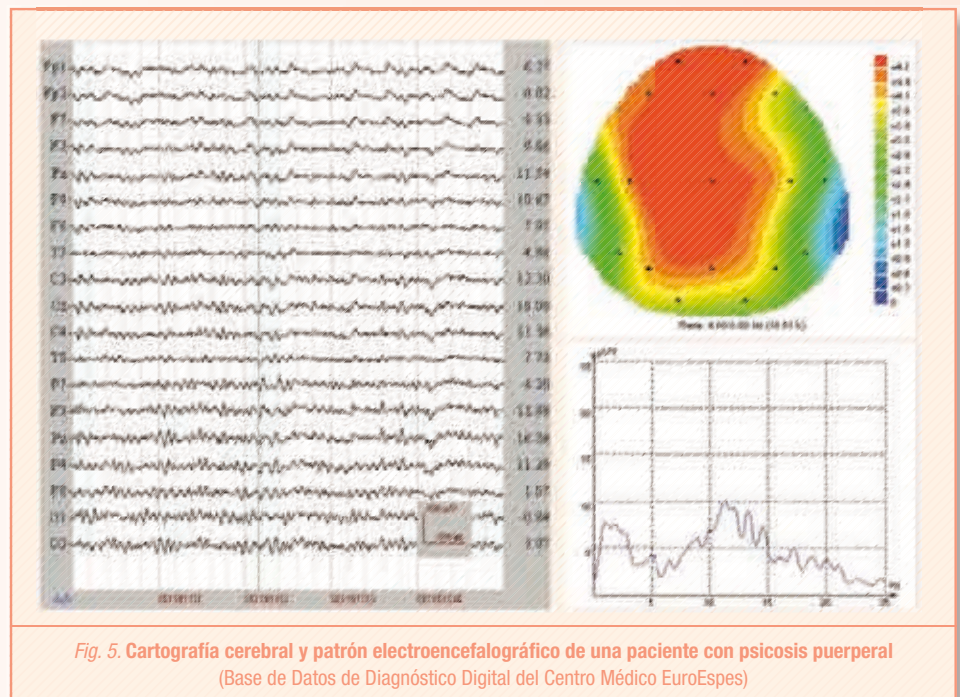


Fig. 5. Cartografía cerebral y patrón electroencefalográfico de una paciente con psicosis puerperal (Base de Datos de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes)

y/o endógenos incidiesen sobre potenciales factores desencadenantes.

Otros genes: Entre los otros muchos genes que presentan mutaciones potencialmente asociadas a esquizofrenia cabría destacar los siguientes (en orden alfabético): *ABCA13* (ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 13), *AH11* (Abelson helper integration site 1), *ACE* (angiotensin converting enzyme), *ADRA2A* (adrenergic alpha2A receptor), *ADSS* (adenylosuccinate synthase), *ATM* (ataxia telangiectasia), genes del complejo AP-3, *APOE* (apolipoprotein-E), genes de la ruta apoptótica (*MEGF10*, *GULP1*, *ABCA1*, *ABCA7*), *AVPR1a* (arginine vasopressin 1a receptor), *ARRB2* (beta-arrestin), *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor), *BLOC-1* (biogenesis of lysosome-related organelles complex 1), *BRD1* (bromodomain containing protein 1), *BIK* (Bc12-interacting killer), *CACNA1C* (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit), cathepsin K, *CBI* y *CB2* (cannabinoid receptors), *CCK-AR* (cholecystokinin A receptor), *CLOCK*, *CHRNA7* (alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor), *CNP* (2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase), *CNTNAP2* (*NRXN1* y genes de la superfamilia de la neuorexina), *COMT* (catechol-O-methyltransferase), *CYP3A4/5*, *DNAMT3B* (DNA methyltransferase 3B), *Fyn* (una quinasa de la familia Src que participa en el desarrollo cerebral), *ER* (estrogen receptor), *FADS2* (delta-6 desaturasa), *GST-MI*, *GST-T1* y *GST-P1* (glutathione S-transferases), *Golli-MBP* (myelin

basic protein), genes relacionados con diversas proteínas reguladoras de las señales de factores de crecimiento, especialmente *NRG1*, *BDNF*, *TGF* y *FGF*, *GSK3* (glycogen synthase kinase-3), *HSPA1B* (heat shock proteins), *HOMER2*, *HS1,2*A* (3' Ig heavy chain locus enhancer), interleukinas (*IL1*, *IL3*, *IL10*), *IDE* (insulin-degrading enzyme), *KCNH2* (potassium voltage-gated channel, subfamily h (eag-related), member 2), genes de la ruta de la kinurenina (*TDO2*, *HM74*, *HM74A*, *MCHRI*, *MCHR2*, *MC5R*), *ME2* (malic enzyme 2), *MCTP2* (un gen relacionado con la transmisión de señales intracelulares y la función sináptica), *MMP3* (matrix metaloproteinase 3), *MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase), *NCAM1* (neural cell adhesion molecule 1), *RTN4R* (NOGO-66 receptor 1), *NOS* (nitric oxide synthase), *NPY* (neuropeptide Y), *NTRK-3* (neurotrophin receptor-3), *OLIG2* (oligodendrocyte lineage transcription factor-2), *PCNT* (pericentrin, una proteína que interactúa con *DISC1*), *PI4K2B* (phosphatidylinositol 4-kinase type-II beta), *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), *PRODH* (proline dehydrogenase/proline oxidase), *PSEN2* (presenilin 2), *QKI* (quaking homolog, KH domain RNA binding), *SSAT-1* (spermidine/spermine N1-acetyltransferase), *SELENBP1* (selenium binding protein 1), *SRR* (serine racemase), *SLC6A4* (serotonin transporter), *Sig-1R* (sigma-1 receptor), *SMARCA2/BRM* y *SWI/SNF* (chromatin-remodeling complex), *SNAP-25* (synaptosomal-associated protein 25 kDa),

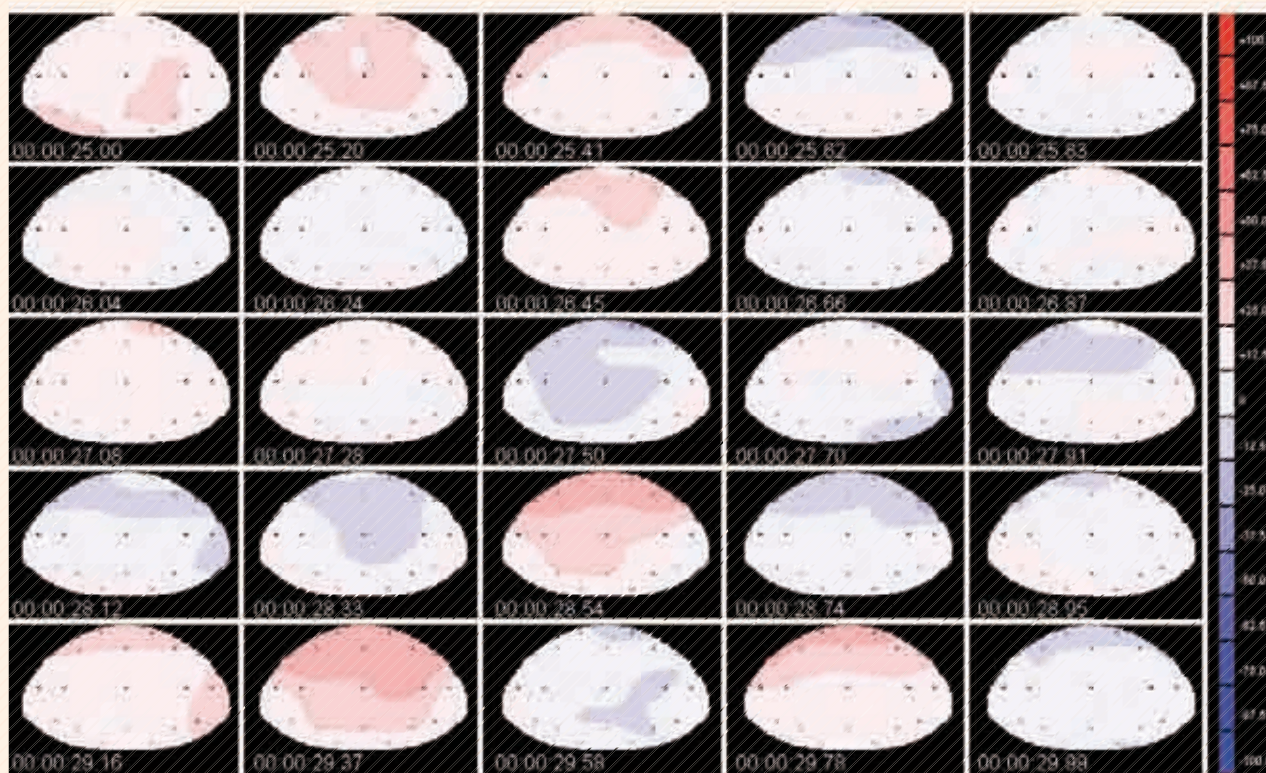


Fig. 6. Patrón cartográfico cerebral de un paciente con esquizofrenia (Base de Datos de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes)

SP4 transcription factor, *SULT4A1* (sulfo-transferase 4A1), *SYN2-3* (synapsin), *SYNGRI* (synaptogrin), *TAPASIN*, *TBP* (TATA box-binding protein), *TFC4* (transcription factor 4), *TRIM32* (tripartite motif protein 32), *XRCCI* (X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 1), *YWHAH* (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, Eta isoform), and *ZNF804A* (zinc finger protein 804A) (*Tablas 1 y 2*).

MicroRNAs, silenciamiento genético (RNAi) y fenómenos epigenéticos

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs no codificantes de 21-25 nucleótidos que participan en la regulación translacional y traducción proteica. Estos miRNAs se producen a través de un proceso secuencial de pre-miRNAs a pri-miRNAs por acción del complejo Droscha/DGCR8 en el núcleo celular y por acción del complejo Dicer/TRBP en el citoplasma donde los pri-miRNAs maduran y se convierten en miRNAs. Cambios estructurales a lo largo de este proceso pueden tener dramáticas consecuencias en

la función final de los miRNAs, dando lugar a cambios sustanciales en la síntesis de proteínas. Ya se han identificado, al menos, unos 24 miRNAs humanos, ligados al cromosoma X, que podrían estar relacionados con la esquizofrenia. En un 4% de los esquizofrénicos aparecen mutaciones raras en estos miRNAs. Aproximadamente un tercio de los miRNA conocidos se expresan en cerebro. Uno de ellos, el MiR-130b, que actúa en el procesamiento de MECP2, se localiza en el locus 22q11 de susceptibilidad a esquizofrenia. Una cadena de los miRNAs es utilizada para guiar la maquinaria de los RNA de interferencia (RNAi) en el proceso de silenciamiento genético post-translacional. El complejo microprocesador, que comprende los genes *Droscha* y *DGCR8* (double-stranded RNA binding protein DiGeorge syndrome critical region 8), es un ejemplo prototípico del papel que los miRNA pueden jugar en la patogenia de una enfermedad, que en este caso se manifiesta como una delección en el síndrome de DiGeorge. El gen miR-346, que da lugar al miRNA-346, tiene como targets diversos genes asociados a esquizofrenia. Este gen se localiza en el intrón 2 del gen *GRID1*, que codifica la subunidad delta-1 del receptor ionotrópico del glutamato,

implicado en la patogenia de la esquizofrenia y del trastorno bipolar.

Junto a los mecanismos que regulan los miRNAs y los RNAi, el otro fenómeno relevante en la patogenia de enfermedades complejas de corazón, cáncer y cerebro, es la epigenética. La epigenética estudia el impacto que tienen determinados factores ambientales sobre el genoma, sin cambiar la secuencia del ADN, pero alterando la expresión genética mediante procesos

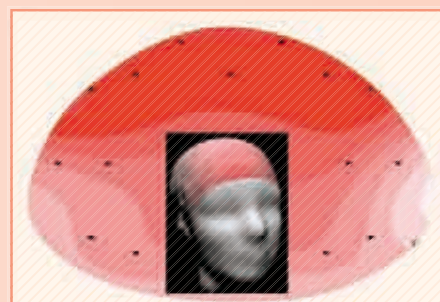
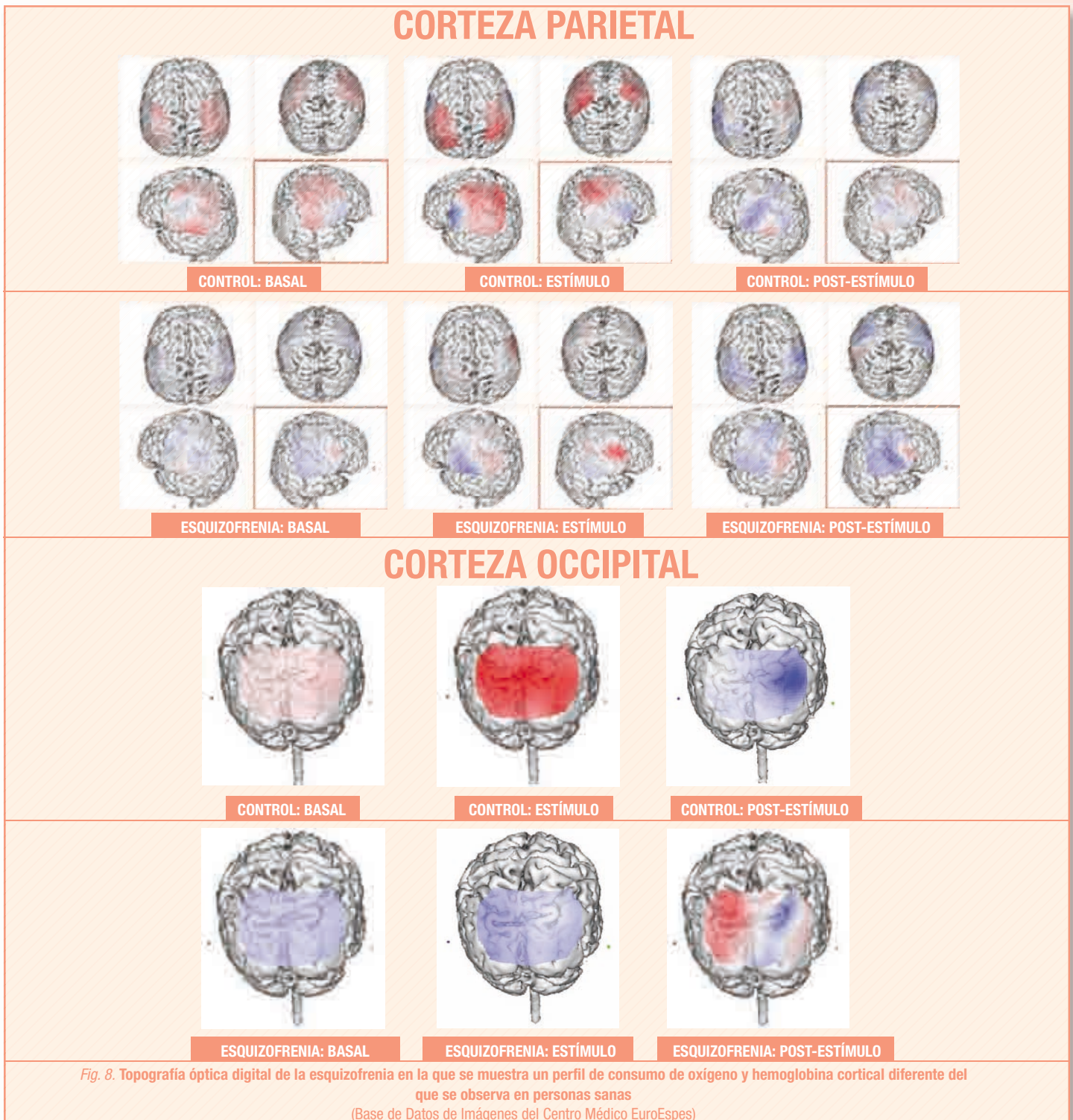


Fig. 7. Patrón cartográfico prototípico de hipofrontalidad en un paciente con esquizofrenia paranoide (Base de Datos de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes)

de metilación-desmetilación del ADN o mediante la modificación de las histonas a través de procesos de metilación, desacetilación o fosforilación. La metilación de ADN es un proceso epigenético mediante el cual un grupo metilo se une en posición C_5 al residuo de citosina en los dinucleóticos CpG, induciendo silenciamiento genético. La metilación de ADN es catalizada por las enzimas

ADN-metiltransferasas (DNMT), que actúan durante el proceso de replicación del ADN. La expresión de DNMT disminuye después de la división celular, pero persisten niveles suficientes de DNMT en neuronas postmitóticas. Existen claras evidencias de que la metilación del ADN influye en el desarrollo cerebral, la plasticidad sináptica, los procesos de aprendizaje y memoria, y se correlaciona

con la aparición de varias enfermedades del cerebro (síndrome de Rett, retraso mental, síndrome de retraso mental ligado a X con talasemia-alfa, síndrome de Rubinstein-Tayby, síndrome de Coffin-Lowry, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, autismo, trastorno bipolar, esquizofrenia).



SISTEMA DOPAMINÉRGICO CEREBRAL

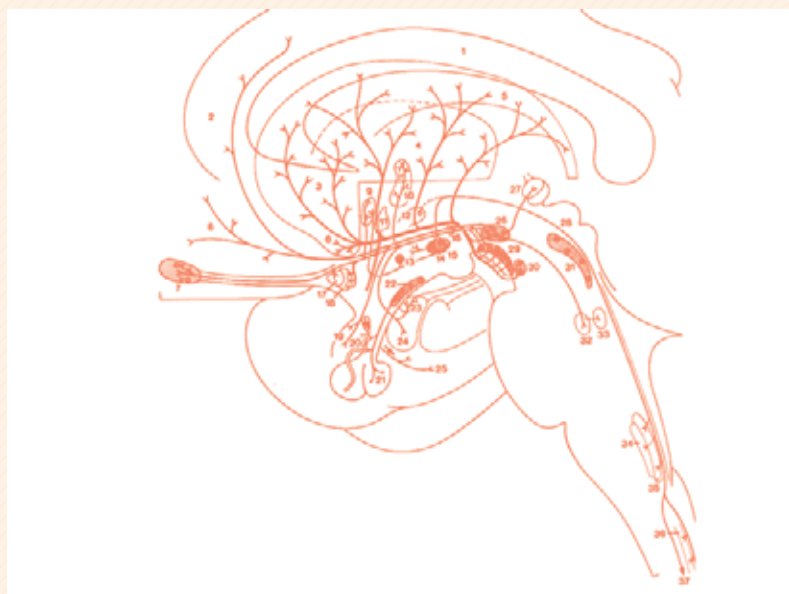


Fig. 9. Sistema dopaminérgico cerebral

(Adaptado de Rudolf Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the brain. Springer-Verlag, Berlin, 1985)

(1) Cuerpo calloso; (2) parte rostral de la corteza cingular; (3) cabeza del núcleo caudado; (4) putamen; (5) núcleo caudado; (6) corteza frontal; (7) bulbo olfatorio (A15); (8) núcleo accumbens; (9) núcleo septal lateral; (10) núcleo intersticial de la estria terminal; (11) comisura anterior; (12) porción parvocelular del núcleo paraventricular; (13) grupo celular A14; (14) grupo celular A13; (15) grupo celular A11; (16) fascículo telencefálico medial; (17) núcleo olfatorio anterior; (18) sustancia perforada anterior; (19) corteza prepiriforme; (20) eminencia media; (21) neurohipófisis; (22) núcleo infundibular (A12); (23) núcleo central de la amígdala; (24) núcleo basal de la amígdala; (25) corteza entorrinal; (26) área tegmental ventral (A10); (27) núcleo habenular lateral; (28) fascículo longitudinal dorsal; (29) pars compacta de la sustancia nigra (A9); (30) área tegmental lateral (A8); (31) núcleo dorsal del rafe; (32) locus cerúleo; (33) núcleo parabraquial lateral; (34) núcleo dorsal del nervio vago; (35) núcleo solitario; (36) sustancia gelatinosa; (37) núcleo intermediolateral

Se han detectado más de 150 modificaciones post-translationales de histonas, debido a procesos de metilación, acetilación, ubiquitinación, SUMOilación y fosforilación. Un complejo macromolecular, llamado ECREM (Epigenetic Code Replication Machinery), ha sido propuesto como el mecanismo responsable de la heredabilidad del código epigenético. Los miembros del ECREM, que regulan la herencia epigenética, incluyen enzimas responsables de la metilación del ADN y de los cambios post-translationales de las histonas. Algunos miembros del club epigenético son las ADN-metiltransferasas (DNMTs), las histona-acetiltransferasas (HATs), y las histona-desacetilasas (HDACs) y las sirtuínas. Procesos de hiper- e hipometilación del ADN ocurren en muchos de los genes asociados a esquizofrenia, como *COMT*, *MAOA*, *DAT1*, *TH*, *DRD1*, *DRD2*, *RELN* y *BDNF*. Investigaciones recientes indican que el déficit de neurotransmisión GABAérgica telencefálica se debe a procesos de hipermetila-

ción de *GAD67*, *RELN* y otros promotores GABAérgicos. Una estrategia farmacológica para reducir la hipermetilación de los promotores GABAérgicos es inducir la desmetilación de citosina en el ADN mediante la alteración del remodelado cromatínico con valproato, un poderoso agente desmetilador. En términos clínicos, la co-administración de valproico mejoraría la eficacia terapéutica de los antipsicóticos atípicos. El ácido valproico induce un incremento del 368% en el ARNm de *GAD67*, un 89% en H3K9, K14ac (la versión acetilada de histona-3), y un incremento del 482% de H3K9, K14ac unida al promotor de *GAD67*.

Otro factor importante en el apartado genético de la esquizofrenia son mutaciones específicas en el ADN mitocondrial (mtDNA). Diversas mutaciones en el mtDNA cerebral aparecen magnificadas en casos de esquizofrenia y trastorno bipolar. Estas mutaciones pueden resultar en una hiperactivación del estrés oxidativo neuronal y

potenciar fenómenos epigenéticos, con la consecuente repercusión sobre la madurez cerebral, la organización axonal y dendrítica, la sinaptogénesis, la apoptosis neuronal en fases de desarrollo madurativo, y en la regulación de las señales cerebrales que determinan las actividades superiores del sistema nervioso central (pensamiento, memoria, aprendizaje, razonamiento lógico, lenguaje, percepción somatosensorial, etc).

Farmacogenética y Farmacogenómica

Desde un punto de vista didáctico podemos diferenciar conceptualmente farmacogenómica y farmacogenética en base a los matices siguientes: La farmacogenómica de la esquizofrenia estudia la relación entre los genes, factores genómicos estructurales y funcionales, proteómica y metabolómica, y los productos bioactivos (farmacológicos, biotecnológicos o nutracéuticos) capaces de regular la expresión de la cascada de eventos patogénicos (genómicos-proteómicos-metabolómicos o epigenéticos) responsables de la manifestación fenotípica de la esquizofrenia. En cambio, el concepto de farmacogenética es más restrictivo, refiriéndose a la relación entre fármacos y genes responsables del metabolismo (fase I y fase II) de esos fármacos a lo largo del proceso de biotransformación farmacológica y acceso a los targets terapéuticos. En el caso específico de la esquizofrenia, la farmacogenética se ocuparía del entendimiento de los mecanismos geno-fenotípicos que regulan el metabolismo de los neurolépticos.

Los fármacos antipsicóticos se engloban dentro de las siguientes categorías farmacológicas: fenotiazinas (clorpromazina, flufenazina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina), butirofenonas (haloperidol), tioxantenos (tiotixeno), dihidroindolonas (molindona), dibenzoxazepinas (loxapina), arilpiperidilindoles (sertindol), tienobenzodiazepinas (olanzapina), dibenzotiazepinas (quetiapina), benzisoxazoles (risperidona), dibenzodiazepinas (clozapina), y otras categorías de reciente incorporación o en desarrollo (Tabla 3). La inmensa mayoría de estos medicamentos se ha desarrollado sobre la asunción de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia; todos ellos actúan sobre diversos tipos de receptores dopaminérgicos; algunos actúan sobre receptores serotoninérgicos; ninguno es selectivo para un único receptor; y todos ejercen alguna influencia sobre

otros receptores, especialmente colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos. Esta condición de “fármacos sucios” les hace susceptibles de provocar múltiples efectos secundarios, tanto a nivel central como periférico. Entre los efectos más temidos, aparte de la cardiotoxicidad, la sedación o los efectos neurovegetativos, están los

síndromes extrapiramidales, entre los que destacan el parkinsonismo, la distonía, la akatisia, los tics, las mioclonías y el síndrome neuroléptico maligno.

El nivel de eficacia de los fármacos antipsicóticos se mide por su capacidad para reducir el conglomerado sintomático que

caracteriza al síndrome psicótico; y su seguridad se mide por el menor número de efectos colaterales y reacciones adversas (en ocasiones letales). Tanto el nivel de eficacia como de seguridad farmacológica con fármacos antipsicóticos viene determinado por el perfil genómico de cada persona. Cuando estos medicamentos se administran por ensayo y error, guiándonos sólo por los criterios clínicos al uso, el nivel de acierto o respuesta terapéutica no rebasa el 25%, y el ratio de error (ineficacia, toxicidad) supera el 50%. Para evitar esta alta tasa de error prescriptivo actualmente disponemos de una poderosa arma predictiva: la farmacogenética. El perfil farmacogenético de cada persona, representado por los genes CYPs que codifican a las enzimas citocromo P-450 responsables del metabolismo de fármacos, nos permite saber si el paciente al que tenemos que dar un agente antipsicótico lo va a procesar con normalidad o no, le va a causar efectos indeseables o no, y nos ayuda a poder elegir el medicamento adecuado y personalizar el tratamiento. La mayoría de los fármacos psicotrópicos (antidepresivos, neurolépticos, hipnóticos y sedantes, benzodiazepinas) se metabolizan a través de las enzimas CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5. Estas son mono-oxigenasas de fase I que metabolizan los fármacos en el hígado. Otras enzimas, potencialmente importantes, son las transportadoras de fármacos (ABCB1), y diversas enzimas de fase II. Las reacciones de fase I (oxidación, reducción, hidrólisis) dependen de enzimas CYP, epóxido-hidrolasas, esterasas, NADPH-quinona óxido-reductasa, dihidropirimidina deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, y otras. Las reacciones de fase II están catalizadas por las UGTs (uridina 5-trifosfato glucuronosil transferasas), la tiopurina metiltransferasa (TPMT), la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la histamina metiltransferasa (HMT), las sulfotransferasas, las glutatión S-transferasas, las N-acetil-transferasas (NAT1, NAT2) y otras. Todas estas enzimas se codifican en genes cuyas mutaciones dan lugar a enzimas defectuosas incapaces de metabolizar adecuadamente los fármacos que damos a nuestros pacientes. El conocimiento de estos defectos genéticos es fundamental a la hora de elegir un medicamento concreto, ajustar una dosis, o entender por qué un determinado paciente no responde a un tratamiento convencional (caso de los metabolizadores rápidos) o la misma dosis produce severos efectos secundarios en otro paciente (caso de los metabolizadores lentos).

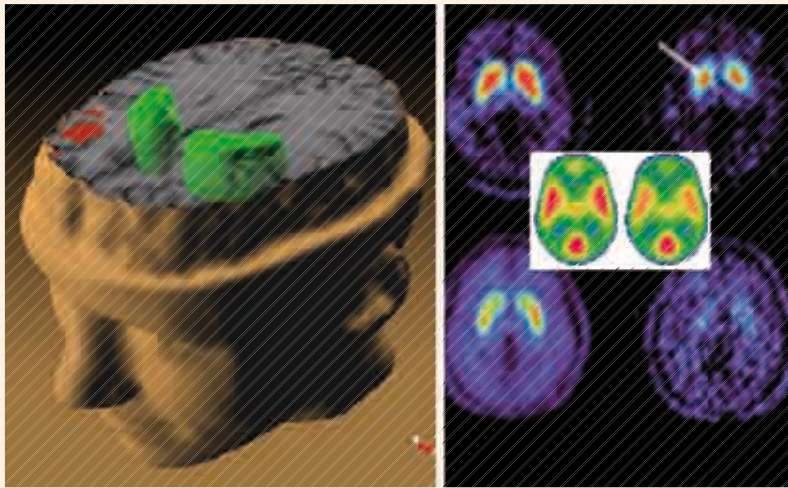


Fig. 10. Neuroimagen funcional de una persona normal (izquierda) y un paciente con esquizofrenia (derecha), mostrando la hipoactividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico
Fotocomposición adaptada de:
<http://facweb.furman.edu/~einstein/general/disorderdemo/petscans.htm>
<http://www.righthealth.com/topic/schizophrenia/images>

RIESGO GENÉTICO DE ESQUIZOFRENIA FACTORES DE RIESGO FAMILIAR

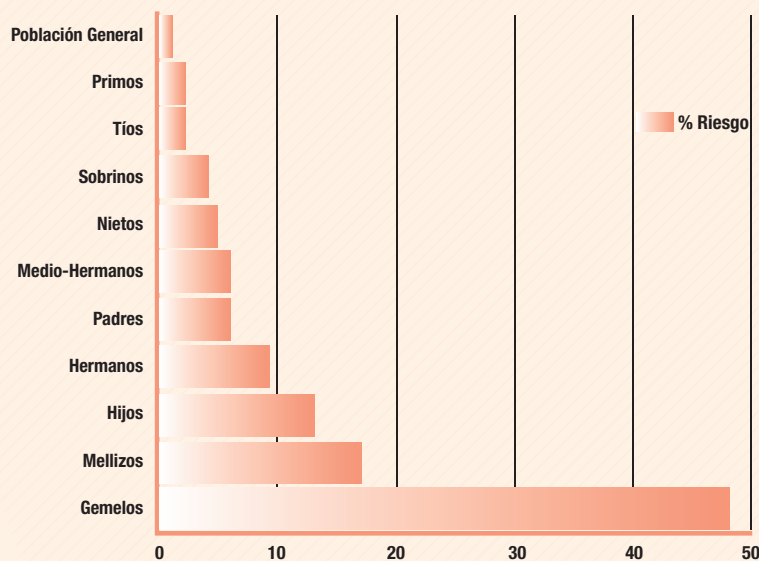


Fig. 11. Porcentaje de riesgo para padecer esquizofrenia en base a la existencia de historia familiar de esquizofrenia

Un 18% de los neurolepticos (Tabla 3) son sustratos del CYP1A2; un 40% lo son del CYP2D6; y un 23% son sustratos del CYP3A4/5. El 60-90% de la respuesta de nuestros pacientes a la administración de agentes antipsicóticos va a depender del perfil genómico que determina la capacidad metabólica de estas enzimas. El CYP2D6 es responsable del metabolismo de más de un 25-30% de todos los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (Fig. 12). Un 40-50% de nuestra población es deficiente en su capacidad para metabolizar adecuadamente la mayoría de los psicofármacos. En términos generales, un 50% de los pacientes son metabolizadores normales (CYP2D6-EM); un 30-40% son metabolizadores intermedios (CYP2D6-IM); un 5-10% son metabolizadores lentos (CYP2D6-PM); y un 8-15% son metabolizadores ultra-rápidos (CYP2D6-UM). Como norma, los metabolizadores intermedios requieren menos dosis del fármaco a administrar; los metabolizadores ultra-rápidos suelen requerir dosis más altas, porque

destruyen el medicamento muy pronto, debido a que disponen de un aparato enzimático duplicado o multiplicado, pero esta condición no siempre les beneficia en términos de eficacia terapéutica o disminución de efectos secundarios; y los metabolizadores lentos, portadores de un gen mutante, son incapaces de metabolizar el fármaco, por lo que el médico debe buscar otra alternativa y no debe dar un psicofármaco que se metabolice exclusivamente vía CYP2D6, porque lo único que va a conseguir es disparar la toxicidad y los efectos secundarios asociados al exceso de medicación (por falta de metabolización adecuada).

Si consideramos los 4 CYPs más importantes (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5), que conjuntamente metabolizan el 60-80% de todos los fármacos de uso común, solamente un 20-25% de la población española es metabolizadora normal para todos ellos, lo cual implica que la probabilidad de equivocarnos con

un medicamento administrado por ensayo y error (a voleo) es del 70-80%.

Otros muchos genes influyen en el nivel de eficacia y seguridad de los neurolepticos (Tabla 3); y algunos de los efectos secundarios de los neurolepticos también dependen de la integridad de estos genes y de otros genes relacionados con la esquizofrenia. Por ejemplo, los pacientes con genotipos de metabolizador normal (EM) para CYP2D6 y CYP3A4/5 responden mejor a haloperidol, risperidona y olanzapina que los metabolizadores intermedios (IM), los metabolizadores lentos (PM) o los metabolizadores rápidos (UM). Los pacientes con el genotipo G/G del gen del receptor serotoninérgico 5-HT2A-A-1438-G responden mejor a olanzapina que los A/G o los A/A. Los pacientes con genotipo HTR2 GG/CC del polimorfismo HTR2A A-1438G/T102C, que reciben aripiprazol (un agonista parcial DRD2, DRD3 y HTR1A, y antagonista HTR2A), tienen una pobre respuesta en términos de reducción de síntomas negativos. El polimorfismo DRD3 SerGly (rs6280) también influye de forma determinante en la respuesta a aripiprazol. El gen DTNBP1 asociado a esquizofrenia también afecta a la respuesta a aripiprazol. Más de 20 genes participan en el sobrepeso que causa la clozapina y otros neurolepticos en muchos pacientes psicóticos. Algunos genes relevantes en la inducción de sobrepeso secundario a neurolepticos son el alelo 102T del gen HTR2A, el alelo 825T del gen GNB3, el alelo 23Cys del gen HTR2C y el genotipo 64Arg/Arg del gen ADRB3. Otros muchos ejemplos podrían ilustrar el riesgo a padecer síndrome metabólico, parkinsonismo, akatisia, discinesia, cardiopatía funcional o el mismo síndrome neuroleptico maligno en respuesta a fármacos antipsicóticos.

Esta breve ilustración debe servir para tomar conciencia de la utilidad del conocimiento genómico para tratar con mayor eficacia y menor riesgo a los pacientes con esquizofrenia. Idéntico razonamiento es válido para cualquier otra patología del sistema nervioso (Fig. 12), especialmente aquellas patologías discapacitantes que requieren un tratamiento crónico o aquellas patologías agudas que demandan una intervención terapéutica eficaz con altas dosis de medicación en breves periodos de tiempo. La farmacogenética es el instrumento más poderoso del que disponemos en la actualidad para optimizar nuestra labor terapéutica con el menor riesgo para nuestros pacientes.

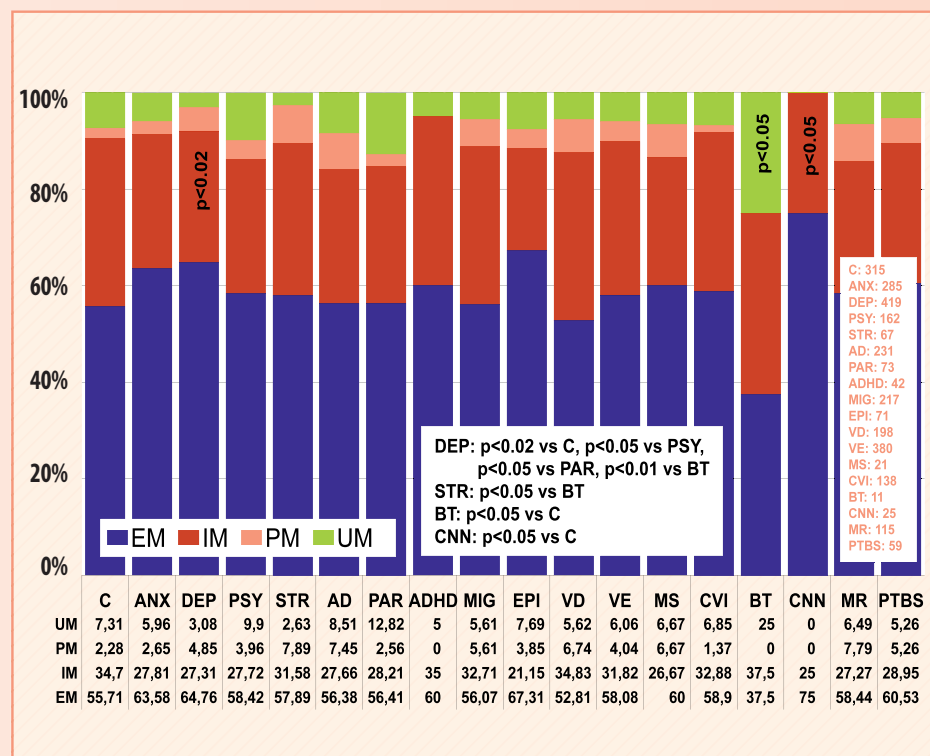


Fig.12. Distribución de geno-fenotipos CYP2D6 en pacientes con enfermedades del sistema nervioso (Datos: Base de Datos EuroEspes, R. Cacabelos, 2010)

C: Control; ANX: Ansiedad; DEP: Depresión; PSY: Psicosis; STR: Ictus; AD: Enfermedad de Alzheimer; PAR: Enfermedad de Parkinson; ADHD: Déficit de Atención con Hiperactividad; MIG: Migraña; EPI: Epilepsia; VD: Demencia Vasculare; VE: Encefalopatía Vasculare sin deterioro cognitivo; MS: Esclerosis Múltiple; CVI: Insuficiencia cerebrovascular crónica; BT: Tumor Cerebral; CNN: Neuropatía de pares craneales (nervio facial, nervio trigémino); MR: Retraso Mental; PTBS: Síndrome post-traumático Cerebral

Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
1cen-q12	ADSS	ADEH, MGC20404	adenylosuccinate synthase	103060
1p	SCZD12		schizophrenia 12	608543
1p13.3	GSTM1	GST1, GSTM1-1, GSTM1a-1a, GSTM1b-1b, GTH4, GTM1, H-B, MGC26563, MU, MU-1	glutathione S-transferase mu 1	138350
1q23-q25	FMO3	FMOII, MGC34400, TMAU, dJ127D3.1	flavin containing monooxygenase 3	136132
1p31	LEPR	CD295, OBR	leptin receptor	601007
1p31	PDE4B	RP5-876C12.1, DKFZp686F2182, DPDE4, MGC126529, PDE4B5, PDEIVB	phosphodiesterase 4B, camp-specific (phosphodiesterase E4 dunce homolog, drosophila)	600127
1p33	SLC6A9	DKFZp547A1118, GLYT1	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, glycine), member 9	601019
1p34-p33	GRIK3	EAA5, GLR7, GLUR7, GluR7a	glutamate receptor, ionotropic, kainate 3	138243
1p36.3	MTHFR		5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	607093
1p36.11	CNR2	RP11-4M23.1, CB2, CX5	cannabinoid receptor 2 (macrophage)	605051
1q21	CTSK	RP11-363I22.4, CTSO2, CTSO, CTSO1, CTSO2, MGC23107, PKND, PYCD	cathepsin K	601105
1q21-q22	SELENBP1	RP11-126K1.7, FLJ13813, LPSB, SP56, hSBP, hSP56	selenium binding protein 1	604188
1q21-q23	CRP	MGC149895, MGC88244, PTX1	c-reactive protein, pentraxin-related	123260
1q23.3	RGS4	RP11-430G6.1, DKFZp761F1924, MGC2124, MGC60244, RGP4, SCZD9	regulator of G-protein signaling 4	602516
1q25.1	PRDX6	1-Cys, AOP2, KIAA0106, MGC46173, NSGPx, PRX, aiPLA2, p29	peroxiredoxin 6	602316
1q31-q42	PSEN2	AD3L, AD4, PS2, STM2	presenilin 2 (alzheimer disease 4)	600759
1q31-q32	IL10	CSIF, IL-10, IL10A, MGC126450, MGC126451, TGIF	interleukin 10	124092
1q32	AVPR1B	AVPR3	arginine vasopressin receptor 1B	600264
1q32.1	CHI3L1	ASRT7, DKFZp686N19119, FLJ38139, GP39, HC-gp39, HCGP-3P, YKL40, YYL-40	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	601525
1q32.2	PLXNA2	RP11-328D5.3, FLJ11751, FLJ30634, KIAA0463, OCT, PLXN2	plexin A2	601054
1q42.1	DISC1	RP4-730B13.1, C1orf136, FLJ13381, FLJ21640, FLJ25311, FLJ41105, KIAA0457, SCZD9	disrupted in schizophrenia 1	605210/181500
1q42.1	DISC2	DISC105; NCRNA00015	disrupted in schizophrenia 2	606271/181500
1q42.1	TSNAX	DISC1, TRAX	translin-associated factor x	602964
2p16.3	NRXN1	DKFZp313P2036, FLJ35941, Hs.22998, KIAA0578	neurexin 1	600565
2q14	IL1B	IL-1, IL1-BETA, IL1F2	interleukin 1, beta	147720
2q14.2	IL1RN	DIRA, ICIL-1RA, IL-1ra3, IL1F3, IL1RA, IRAP, MGC10430, MVCD4	interleukin 1 receptor antagonist	147679
2q31	GAD1	FLJ45882, GAD, SCP	glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)	605363
2q32.1	ZNF804A	C2orf10	zinc finger protein 804A	612282
2q32.3-q33	GULP1	CED-6, CED6, FLJ31156, GULP	GULP, engulfment adaptor PTB domain containing 1	608165
2q33.3-q34	ERBB4	HER4, MGC138404, p180erbB4	v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (avian)	600543
3p21.2	GRM2	GLUR2, GPRC1B, MGLUR2, mGlu2	glutamate receptor, metabotropic 2	604099
3p21.3	LARS2	KIAA0028, LEURS, MGC26121	leucyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial	604544
3p22-p21.3	CCK	MGC117187	cholecystokinin	118440
3p25	OXTR	OT-R	oxytocin receptor	167055
3p25	PPARG	CIMT1, GLM1, NR1C3, PPARG1, PPARG2, PPARGgamma	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	601487
3p25	SYN2	SYNII, SYNIIa, SYNIIb	synapsin II	600755
3p26.1-p25.1	GRM7	FLJ40498, GLUR7, GPRC1G, MGLU7, MGLUR7	glutamate receptor, metabotropic 7	604101
3q13.3	DRD3	D3DR, ETM1, FET1, MGC149204, MGC149205	dopamine receptor D3	126451

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)



Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
3q13.3	GSK3B		glycogen synthase kinase 3 beta	605004
4p15.2	PI4K2B	FLJ11105, PI4KIIB, PIK42B	phosphatidylinositol 4-kinase type 2 beta	612101
4q12	CLOCK	KAT13D, KIAA0334, bHLHe8	clock homolog (mouse)	601851
4q31-q32	TDO2	TDO, TPH2, TRPO	tryptophan 2,3-dioxygenase	191070
5p15.3	SLC6A3	DAT, DAT1	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3	126455
5q11.2-q13	HTR1A	5-HT1A, 5HT1a, ADRB2RL1, ADRBRL1	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A	109760
5q11.2-q13.3	SCZD1		schizophrenia susceptibility locus/chr. 5q-related	181510/181500
5q12	PDE4D	DKFZp686M11213, DPDE3, FLJ97311, HSPDE4D, PDE4DN2, STRK1	phosphodiesterase 4D, camp-specific (phosphodiesterase E3 dunce homolog, drosophila)	600129
5q31	PCDH12	VE-cadherin-2, VECAD2	protocadherin 12	605622
5q33	MEGF10	DKFZp781K1852, FLJ41574, KIAA1780	multiple EGF-like-domains 10	612453
5q34	GABRB2	MGC119386, MGC119388, MGC119389	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 2	600232
5q35.1	DRD1	DADR, DRD1A	dopamine receptor D1	126449
6p12	VEGFA	RP1-261G23.1, MGC70609, MVCD1, VEGF, VEGF-A, VPF	vascular endothelial growth factor a	192240
6p21.3	GRM4	GPRC1D, MGC177594, MGLUR4, mGlu4	glutamate receptor, metabotropic, 4	604100
6p21.3	HLA-DQA1	CD, CELIAC1, DQ-A1, FLJ27088, FLJ27328, GSE, HLA-DQA, MGC149527	major histocompatibility complex, class II, DQ alpha 1	146880
6p21.3	HLA-E	DAMA-27714.1, DKFZp686P19218, EA1.2, EA2.1, HLA-6.2, MHC, QA1	major histocompatibility complex, class I, E	143010
6p21.3	SYNGAP1	DASS-97D12.6, DKFZp761G1421, KIAA1938, MRD5, RASA1, RASA5, SYNGAP	synaptic Ras GTPase activating protein 1 homolog (rat)	603384
6p21.3	TAP1	DAAP-57C1.5, ABC17, ABCB2, APT1, D6S114E, FLJ26666, FLJ41500, PSF1, RING4, TAP1*0102N, TAP1N	transporter 1, ATP-binding cassette, subfamily B (MDR/TAP)	170260
6p22.1	MOG	DAQB-92E24.2, MGC26137, MOGIG2	myelin oligodendrocyte glycoprotein	159465
6p22.3	DTNBP1	RP1-147M19.1, DBND, DKFZp564K192, FLJ30031, HPS7, MGC20210, My031, SDY	dystrobrevin-binding protein 1 (dysbindin)	607145
6p24-p22	SCZD3		schizophrenia susceptibility locus/chr. 6p-related	600511/181500
6p24-p23	JARID2	JMJ	jumonji, AT rich interactive domain 2	601594
6p25.1-p24.3	MUTED	DKFZp686E2287, MU	muted homolog (mouse)	607289
6q13-q26	SCZD5		schizophrenia susceptibility locus/chr. 6q-related	603175/181500
6q16	MCHR2	GPR145, MCH2, MCH2R, SLT	melanin-concentrating hormone receptor 2	606111
6p21.2	DAAM2	RP1-278E11.1, KIAA0381, MGC90515, dJ90A20A.1	dishevelled associated activator of morphogenesis 2	606627
6q21	FYN	RP1-66H14.1, MGC45350, SLK, SYN	FYN oncogene related to SRC, FGR, YES	137025
6q21.3	HSPA1B	DAAP-21F2.7, FLJ54328, HSP70-1B, HSP70-2, HSPA1A	heat shock 70kDa protein 1B	603012
6q22-q23	FABP7	B-FABP, BLBP, DKFZp547J2313, FABPB, MRG	fatty acid binding protein 7, brain	602965
6q23.1	STX7	RP11-560I21.1	syntaxin 7	603217
6q23.2	TAAR6	RP11-295F4.3, SCZD5, TA4, TRAR4	trace amine associated receptor 6	608923
6q23-q24	PDE7B	MGC88256; bA472E5.1; PDE7B	phosphodiesterase 7B	
6q27	TBP	GTF2D, GTF2D1, MGC117320, MGC126054, MGC126055, SCA17, TFIID	TATA box binding protein	600075
6q26-q27	QKI	DKFZp586I0923, Hqk, QK, QK1, QK3	quaking homolog, KH domain RNA binding (mouse)	609590
7p12.3	ABCA13	FLJ16398; FLJ33876; FLJ33951; DKFZp313D2411; ABCA13	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 13	607807
7p13	NPC1L1	NPC1L1	NPC1 (Niemann-Pick disease, type C1, gene)-like 1	608010
7p15.3	SP4	HF1B, MGC130008, MGC130009, SPR-1	SP4 transcription factor	600540

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)



Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
7q21.1	CYP3A4	CP33, CP34, CYP3A, CYP3A3, HLP, MGC126680, NF-25, P450C3, P450PCN1	cytochrome p450, family 3, subfamily a, polypeptide 4	124010
7q21.1	CYP3A5	CP35, P450PCN3, PCN3	cytochrome p450, family 3, subfamily a, polypeptide 5	605325
7q21.1-q21.2	GRM3	GLUR3, GPRC1C, MGLUR3, mGlu3	glutamate receptor, metabotropic-3	601115
7q22	RELN	PRO1598, RL	reelin	600514
7q31.3	LEP	FLJ94114, OB, OBS	leptin	164160
7q31.1-q31.2	NRCAM	KIAA0343, MGC138845, MGC138846	neuronal cell adhesion molecule	601581
7q32.3-q33	DGKI	DGK-IOTA	diacylglycerol kinase, iota	604072
7q35-q36	KCNH2	ERG1, HERG, HERG1, Kv11.1, LQT2, SQT1	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2	152427
7q35-q36	CNTNAP2	AUTS15, CASPR2, CDFE, DKFZp781D1846, NRXN4	contactin associated protein-like 2	604569
8p11.2	CHRN3		cholinergic receptor, nicotinic, beta 3	118508
8p11.2-p11.1	DKK4	DKK-4, MGC129562, MGC129563	dickkopf homolog 4 (Xenopus laevis)	605417
8p11.2-p11.1	FGFR1	CEK; FLG; OGD; FLT2; KAL2; BFGFR; CD331; FGFBR; HBGFR; N-SAM; FLJ99988; FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1	136350
8p11.21	CHRNA6		cholinergic receptor, nicotinic, alpha 6	606888
8p12	PLAT	DKFZp686I03148, T-PA, TPA	plasminogen activator, tissue	173370
8p12	NRG1	ARIA, GGF, GGF2, HGL, HRG, HRG1, HRGA, NDF, SMDF	neuregulin 1	142445
8p12-p11.1	SFRP1	FRP, FRP-1, FRP1, FrzA, SARP2	secreted frizzled-related protein 1	604156
8p21	CHRNA2		cholinergic receptor, nicotinic, alpha 2 (neuronal)	118502
8p21	FGF17	fibroblast growth factor 17	fibroblast growth factor 17	603725
8p21	FZD3	z-3, hFz3	frizzled homolog of, 3 (Drosophila)	606143
8p21	NEFM	NEF3, NF-M, NFM	neurofilament, medium polypeptide	162250
8p21	SCZD6		schizophrenia susceptibility locus/chr. 8p-related	603013/181500
8p21-p11.2	ADRA1A	ADRA1C, ADRA1L1, ALPHA1AAR	adrenergic, alpha-1A-, receptor	104221
8p21.3	PPP3CC	CALNA3, CNA3	protein phosphatase 3 (formerly 2B), catalytic subunit, gamma isoform	114107
8p21.3	SLC18A1	CGAT, VAT1, VMAT1	solute carrier family 18 (vesicular monoamine), member 1	193002
8p22	NAT2	AAC2, PNAT	N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase)	612182
8p22-p21	DPYSL2	CRMP2, DHPRP2, DRP-2, DRP2	dihydropyrimidinase-like 2	602463
8p22-p21.3	FGF20		fibroblast growth factor 20	605558
8p22-p21.3	PCM1	PTC4	pericentriolar material 1	600299
8p23	ARHGEF10	DKFZp686H0726, GEF10, MGC131664	Rho guanine nucleotide exchange factor (GEF) 10	608123
8p23-p21	EGR3	MGC138484, PILOT	early growth response 3	602419
9p13.3	SIGMAR1	RP11-443P11.3, FLJ25585, MGC3851, OPR3, SR-BP1, SRBP	sigma non-opioid intracellular receptor 1	601978
9p24	SLC1A1	RP11-6J24.1, EAAC1, EAAT3	solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	133550
9p22.3	SMARCA2	BAF190, BRM, FLJ36757, MGC74511, SNF2, SNF2L2, SNF2LA, SWI2, Sth1p, hBRM, hSNF2a	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2	600014
9q31.1	ABCA1	ABC-1, ABC1, CERP, FLJ14958, HDLDT1, MGC164864, MGC165011, TGD	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	600046
9q34	CACNA1B	BIII, CACNL1A5, CACNN, Cav2.2	calcium channel, voltage-dependent, N type, alpha 1B subunit	601012
9q34.3	GRIN1	NMDA1, NMDAR1, NR1	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 1	138249
10q22	GRID1	RP11-93H12.1, KIAA1220	glutamate receptor, ionotropic, delta 1	610659
10q24	LGI1	EPITEMPIN, EPT, ETL1, IB1099	leucine-rich, glioma inactivated 1	604619

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)



Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
10q22.3	SCZD11		schizophrenia susceptibility locus, chromosome 10q-related	608078
10q22-q23	NRG3	HRG3, pro-NRG3	neuregulin 3	605533
11p11.2	FOLH1	FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, NAALAdase, PSM, PSMA, mGCP	folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1	600934
11p13	BDNF	MGC34632	brain-derived neurotrophic factor	113505
11p15.3-p14	TPH1	MGC119994, TPRH, TRPH	tryptophan hydroxylase 1	191060
11p15.5	DRD4	D4DR	dopamine receptor D4	126452
11q12-q13.1	FADS2	D6D, DES6, FADSD6, LLCDL2, SLL0262, TU13	fatty acid desaturase 2	606149
11q13	GSTP1	DFN7, FAEES3, GST3, GSTP, PI	glutathione S-transferase pi 1	134660
11q14-q21	SCZD2		schizophrenia susceptibility locus/chr. 11-related	603342/181500
11q22.3	GRIK4	EAA1, GRIK, KA1	glutamate receptor, ionotropic, kainate 4	600282
11q22.3	MMP3	CHDS6, MGC126102, MGC126103, MGC126104, MMP-3, SL-1, STMY, STMY1, STR1	matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	185250
11q22-q23	ATM	AT1, ATA, ATC, ATD, ATDC, ATE, DKFZp781A0353, MGC74674, TEL1, TEL01	ataxia telangiectasia mutated	607585
11q23	DRD2	D2DR, D2R	dopamine receptor D2	126450
11q23.1	NCAM1	CD56, MSK39, NCAM	neural cell adhesion molecule 1	116930
11q24	NRGN	RC3, hng	neurogranin (protein kinase C substrate, RC3)	602350
11q25	OPCML	IGLON1, OBCAM, OPCM	opioid binding protein/cell adhesion molecule-like	600632
12p	VAMP1	DKFZp686H12131, SYB1, VAMP-1	vesicle-associated membrane protein 1 (synaptobrevin 1)	185880
12p12	GRIN2B, NMDAR2B	MGC142178, MGC142180, NMDAR2B, NR2B, hNR3	glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B	138252
12p13.3	CACNA1C	CACH2, CACN2, CACNL1A1, CCHL1A1, CaV1.2, MGC120730, TS	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	114205
12q13	ERBB3	ErbB-3, HER3, LCCS2, MDA-BF-1, MGC88033, c-erbB-3, c-erbB3, erbB3-S, p180-ErbB3, p45-sErbB3, p85-sErbB3	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 (avian)	190151
12q13-q14	BLOC1S1	BLO1, FLJ39337, FLJ97089, GCNSL1, MGC87455, MCoA, RT14	biogenesis of lysosomal organelles complex-1, subunit 1	601444
12q22-q23	IGF1	IGF1A, IGF1	insulin-like growth factor 1 (somatomedin c)	147440
12q22-q24.2	PAH	PH, PKU, PKU1	phenylalanine hydroxylase	612349
12q24	DAO	DAAO, DAMOX, MGC35381, OXDA	D-amino-acid oxidase	124050/181500
12q24.2-q24.31	NOS1	IHP51, NOS, nNOS	nitric oxide synthase 1 (neuronal)	163731
12q24.31	GPR109A	HM74a, HM74b, NIACR1, PUMAG, Puma-g	G protein-coupled receptor 109A	609163
12q24.31	GPR109B	HM74, PUMAG, Puma-g	G protein-coupled receptor 109B	606039
13q14-q21	HTR2A	RP11-147L20.2, 5-HT2A, HTR2	5-hydroxytryptamine receptor 2A	182135
13q32	SCZD7		schizophrenia susceptibility locus/chr. 13q-related	603176/181500
13q34	DAOA	G72, LG72, SG72	D-amino acid oxidase activator	607408/181500
14q12-q13	NPAS3	FLJ10003, FLJ11138, FLJ11605, MOP6, PASD6, bHLHe12	neuronal PAS domain protein 3	609430
14q24.3	NPC2	EDDM1, HE1, MGC1333, NP-C2	Niemann-Pick disease, type C2	601015
14q31	GALC		galactosylceramidase	606890
14q32.32	AKT1	AKT, MGC99656, PKB, PKB-ALPHA, PRKBA, RAC, RAC-ALPHA	murine thymoma viral (v-AKT) oncogene homolog-1	164730
15q11-q12	APBA2	D15S1518E, HsT16821, LIN-10, MGC99508, MGC:14091, MINT2, X11L	amyloid beta (a4) precursor protein-binding, family A, member 2	602712
15q11.2-q12	GABRB3	ECAS, MGC9051	gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 3	137192
15q13.3	MICRODEL15q13.3	EIG7, SCZD13	chromosome 15q13.3 microdeletion syndrome	612001

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)



Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
15q13-q15	SLC12A6	ACCPN, DKFZp434D2135, KCC3, KCC3A, KCC3B	solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 6	604878
15q14	CHRNA7, FAM7A	CHRNA7-DR1, D-10, MGC120482, MGC120483, CHRNA7-2, NACHRA7	CHRNA7 (cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7, exons 5-10) and FAM7A (family with sequence similarity 7A, exons A-E) fusion	609756
15q15	SCZD10		schizophrenia disorder 10 (periodic catatonia)	605419/181500
15q21.3	ALDH1A2	MGC26444, RALDH(II), RALDH2, RALDH2-T	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A2	603687
15q24.3	HOMER2	ACPD, CPD, HOMER-2, HOMER2A, HOMER2B, Vesl-2	homer homolog 2 (Drosophila)	604799
15q25		TRKC, gp145(trkC)	neurotrophic tyrosine kinase, receptor, type 3	191316
15q26.2	MCTP2	FLJ11175, FLJ33303, MGC111402	multiple C2 domains, transmembrane 2	
16p13.11	NDE1	FLJ20101, HOM- <i>TES-87</i> , NUDE, NUDE1	nudE nuclear distribution gene e homolog 1 (A. nidulans)	609449
16p13.11	NTAN1	DKFZp666E058	N-terminal asparagine amidase	
16q12.2	RPGRIP1L	CORS3, DKFZp686C0668, JBTS7, KIAA1005, MKS5, NPHP8	RPGRIP1-like	610937
16q22.1	HP	BP, HP2-ALPHA-2, HPA1S, MGC111141	haptoglobin	140100
17p11.2	PEMT	MGC2483, PEAMT, PEMPT, PEMT2, PNMT	phosphatidylethanolamine N-methyltransferase	602391
17p13.1	TP53	FLJ92943, LFS1, TRP53, p53	tumor protein p53	191170
17p13.1	NDEL1	DKFZp451M0318, EOPA, MITAP1, NUDEL	nudE nuclear distribution gene e homolog (A. nidulans)-like 1	607538
17q11.1-q12	SLC6A4	5-HTT, 5-HTTLPR, SHTT, HTT, OCD1, SERT, hSERT	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	182138
17q12	PPP1R1B	DARPP-32, DARPP32, FLJ20940	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 1B	604399
17q21	CNP	CNP1	2',3'-cyclic nucleotide 3' phosphodiesterase	123830
17q21	GFAP	FLJ45472	glial fibrillary acidic protein	137780
17q21.1	ERBB2	CD340, HER-2, HER-2/neu, HER2, NEU, NGL, TKR1	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)	164870
17q23.3	ACE	ACE1, CD143, DCP, DCP1, MGC26566, MVCD3	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1	106180
18p	SCZD8		schizophrenia disorder 8	603206/181500
18p11.2	MCSR		melanocortin 5 receptor	600042
18p11.31-p11.2	NDUFV2		NADH dehydrogenase (ubiquinone) flavoprotein 2, 24kDa	600532
18q11-q12	NPC1	FLJ98532, NPC	Niemann-Pick disease, type C1	607623
18q21	ME2	ODS1	malic enzyme 2, NAD ⁺ -dependent, mitochondrial	154270
18q21.1	TCF4	E2-2, ITF2, MGC149723, MGC149724, PTHS, SEF2, SEF2-1, SEF2-1A, SEF2-1B, bHLHb19	transcription factor 4	602272
18q21.3	BCL2	Bcl-2	B-cell CLL/lymphoma 2	151430
18q23	MBP	MGC99675	myelin basic protein	159430
19p13.3	ABCA7	ABCA-SSN, ABCX, FLJ40025	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7	605414
19q13.1	MAG	GMA, S-MAG, SIGLEC-4A, SIGLEC4A	myelin associated glycoprotein	159460
19q13.2	APOE	AD2, LDLCQ5, LPG, MGC1571	apolipoprotein E	107741
19q13.2	XRCC1	RCC	X-ray repair complementing defective repair in chinese hamster cells 1	194360
19q13.3	PLA2GAC	CPLA2-gamma, DKFZp586C0423, FLJ42247, FLJ44164	phospholipase A2, group IVC (cytosolic, calcium-independent)	603602
19q13.32	BLOC1S3	BLOS3, FLJ26641, FLJ26676, HPS8, RP	biogenesis of lysosomal organelles complex-1, subunit 3	609762
20p12-p11.2	SNAP25	FLJ23079, RIC-4, RIC4, SEC9, SNAP, SNAP-25, bA416N4.2, dJ1068F16.2	synaptosomal-associated protein, 25kDa	600322
20q11.2	DNMT3B	ICF, M.Hsa11B	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 3 beta	602900

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)



Locus	Símbolo	Sinónimos	Título	OMIM
20q11.2-q13.1	MMP9	CLG4B, GELB, MANDP2, MMP-9	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	120361
21q22.11	OLIG2	BHLHB1, OLIGO2, PRKCBP2, RACK17, bHLHe19	oligodendrocyte lineage transcription factor 2	606386
22q11	DGCR6		DiGeorge syndrome critical region gene 6	601279
22q11.2	C22DELS	C22DELq11.2	chromosome 22q11.2 deletion syndrome, distal	611867
22q11.2	GNB1L	DGCRK3, FKS1, GY2, KIAA1645, WDR14, WDVCF, FLJ33744, HSPOX2, MGC148078, MGC148079, PIG6, POX, PRODH1, PRODH2, SCZD4, TP5316	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1-like	610778
22q11.2	PRODH		proline dehydrogenase/proline oxidase	606810/181500
22q11-q13	SCZD4		schizophrenia disorder 4	600850/181500
22q11.21	ARVCF	FLJ35345	armadillo repeat gene deletes in velocardiofacial syndrome	602269
22q11.21	COMT		catechol-O-methyltransferase	116790/181500
22q11.21	RTN4R	NGR, NOGOR	reticulon 4 receptor	605566
22q11.21	ZDHC8	ZDHC1, ZNF378	zinc finger, DHHC-type containing 8	608784
22q11.23	GSTT1		glutathione D-transferase theta 1	600436
22q11.2-q13.2	APOL4	CTA-212A2.2, APOL-IV, APOLIV	apolipoprotein L,4	607254/181500
22q11.21	DGCR2	DGS-C, DKFZp6861730, IDD, KIAA0163, LAN, SEZ-12	DiGeorge syndrome critical region gene 2	600594
22q12	APOL2	APOL-II, APOL3	apolipoprotein L,2	607252/181500
22q12.3	SYN3	LL22NC03-28H9.1	synapsin III	602705
22q12.3	YWHAH	LL22NC03-44A4.1, YWHA1	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, eta polypeptide	113508
22q13.1	APOL1	RP1-6802.2, APO-L, APOL, APOL-I	apolipoprotein L,1	603743/181500
22q13.1	CSF2RB	CD131, CDw131, IL3RB, IL5RB	colony stimulating factor 2 receptor, beta, low-affinity (granulocyte-macrophage)	138981
22q13	SYNGR1	MGC:1939	synaptogyrin 1	603925
22q13.2	MCHR1	GPR24, MCH1R, MGC32129, SLC1	melanin-concentrating hormone receptor 1	601751
22q13.3	SHANK3	DEL22q13.3, KIAA1650, PROSAP2, PSAP2, SPANK-2	SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3	606230
22q13.31	BIK	BIP1, BP4, NBK	BCL2-interacting killer (apoptosis-inducing)	603392
22q13.33	BRD1	BRL, BRPF1, BRPF2, DKFZp686F0325	bromodomain containing 1	604589
22q13.33	MLC1	RP3-355C18.4, KIAA0027, LVM, MLC, VL	MLC1 gene	605908
22q13.33	ZBED4		zinc finger, BED-type containing 4	612552
Xp11.23	MAOB	RP1-201D17__B.1, MGC26382	monoamine oxidase B	309860
Xq13.1	NLGN3	HNL3, KIAA1480	neuroligin 3	300336
Xp22.1	SAT1	DC21, KFSD, KFSDX, SAT, SSAT, SSAT-1	spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1	313020
Xp22.32-p22.31	NLGN4	ASPGX2, AUTSX2, HLNX, HNLX, KIAA1260, MGC22376, NLGN, NLGN4	neuroligin 4, X-linked	300427
Xq24	HTR2C	RP11-81003.1, 5-HT2C, 5-HTR2C, HTR1C	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C	312861
Xq28	MECP2	AUTSX3, DKFZp686A24160, MRX16, MRX79, MRXS13, MRXSL, PPMX, RS, RTS, RTT	methyl CPG binding protein 2 (Rett syndrome)	300005
Xp22.3 or Yp11.3	IL3RA	RP11-261P4.2, CD123, IL3R, IL3RAY, IL3RX, IL3RY, MGC34174, hIL-3Ra	interleukin 3 receptor, alpha (low affinity)	308385, 430000
GWA 10q2613				
GWA 11p141				
GWA 16p1312				

Tabla 1. Genes asociados con la Esquizofrenia y la Psicosis
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010)

Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo Acción (Receptores)	Substrato	Inhibición	Inducción	Otros Genes
Aripiprazol	Antipsicótico atípico <i>Aripiperazina</i>	Agonista Total de 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ Agonista Parcial de D ₂ y 5-HT _{1A} Antagonista de 5-HT _{2A} Genes relacionados: <i>ADRA1A, DRD2, DRD3, HRH1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2C, HTR7</i>	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>			
Benperidol	Neuroléptico. Antipsicótico <i>Butirofenona</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Genes relacionados: <i>DRD1, DRD2</i>				
Bromperidol	Neuroléptico. Antipsicótico <i>Butirofenona</i>	Antagonista de D ₂ Antagonista moderado de los receptores serotonina 5-HT ₂ Genes relacionados: <i>ADRA1A, DRD2, HTR2A</i>				<i>ABCB1</i>
Clorpromazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina alifática</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Fuerte efecto anticolinérgico Débil bloqueo gangliónico, antihistamínico, y antiserotonérgico Fuerte bloqueador α-adrenérgico Agonista Inverso de 5-HT ₆ , 5-HT ₇ Antagonista de 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} Genes relacionados: <i>ADRA1A, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, DRD1, DRD2, DRD3, HRH1, HTR1A, HTR1E, HTR2A, HTR2C, HTR6, HTR7</i>	<i>CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4</i>	<i>CYP2D6, CYP2E1, DAO</i>		<i>ABCB1, ACACA, BDNF, CFTR, FABP1, FMO1, KCNE2, LEP, NPY, SCNSA, UGT1A3, UGT1A4</i>
Clozapina	Antipsicótico atípico <i>Dibenzodiazepina</i>	Antagonista de receptores de histamina H ₁ , colinérgicos y α ₁ -adrenérgicos Antagonista de 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} Agonista Total de 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1F} Agonista Inverso de 5-HT ₆ , 5-HT ₇ Genes relacionados: <i>ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRB3, CNR1, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, HRH1, HRH2, HRH4, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR6, HTR7</i>	<i>CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4</i>	<i>CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4</i>		<i>APOA5, APOC3, APOD, DTNBP1, FABP1, GNAS, GNB3, GSK3B, HLAA, LPL, RGS2, SLC6A2, SLC6A4, TNF, UGT1A3, UGT1A4</i>
Droperidol	Antipsicótico atípico <i>Butirofenona</i>	Bloqueo de receptores de dopamina, α-adrenérgicos Genes relacionados: <i>ADRA1A, ADRAB1, ADRA2A, DRD2, CHRM2</i>				<i>KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ11, KCNQ1, SCNSA</i>
Flufenazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina piperacina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Agonista Inverso de 5-HT ₇ Antagonista de 5-HT _{2A} Genes relacionados: <i>DRD1, DRD2, HRH1, HTR2A, HTR7</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1</i>		<i>ABCB1</i>
Flupentixol	Antipsicótico <i>Toixanteno</i>	Bloqueo post-sináptico de receptores dopaminérgicos Genes relacionados: <i>DRD1, DRD2</i>				
Haloperidol	Antipsicótico <i>Butirofenona</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Antagonista de 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} Genes relacionados: <i>ADRA1A, ADRA2A, CHRM2, DRD1, DRD2, DRD4, HRH1, HTR2A, HTR2B</i>	<i>CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4</i>	<i>CYP2D6, CYP3A4</i>		<i>ABCB1, BDNF, DTNBP1, FOS, GRIN2B, GSK3B, GSTP1, HTT, IL1RN, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ11, KCNQ1, SCNSA</i>
Loxapina	Antipsicótico <i>Dibenzoxazepina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Bloqueo de 5-HT ₂ serotonina Agonista Inverso de 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ Genes relacionados: <i>ADRA1A, DRD1, DRD2, HRH1, HTR2A, HTR2C, HTR6</i>				<i>KCNE2, SCNSA, UGT1A4</i>
Mesoridazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina</i>	Genes relacionados: <i>ADRA1A, DRD2, CHRM2</i>	<i>CYP2J2</i>			<i>KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ11, KCNQ1, SCNSA</i>
Molindona	Antipsicótico <i>Dihidroindolona</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Presenta fuerte efecto anticolinérgico Débil bloqueo gangliónico, antihistamínico, y antiserotonérgico Fuerte bloqueador α-adrenérgico Antagonista de 5-HT _{2A} Genes relacionados: <i>ADRA1A, DRD2, DRD3, HRH1, HTR1A, HTR1E, HTR2A, HTR2C</i>				

Tabla 3. Neurolépticos metabolizados mediante enzimas de la familia de genes CYP y otros genes
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010, <http://www.iuphar-db.org>)



Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo Acción (Receptores)	Substrato	Inhibición	Inducción	Otros Genes
Olanzapina	Antipsicótico atípico <i>Tienobenzodiazepina</i>	Fuerte antagonista de serotonina (5-HT _{2A} y 5-HT _{2C}), 5-HT ₇), de receptores dopaminérgicos D ₁₋₄ , de histamínicos H ₁ y α ₁ -adrenérgicos Antagonista de receptores 5-HT _{2A} , 5-HT ₃ y muscarínicos M ₁₋₅ Agonista Total de 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1F} Agonista Inverso de 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ <i>Genes relacionados: ADRA1A, ADRB3, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, HRH1, HRH2, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR6, HTR7</i>	CYP1A2, CYP2D6	CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4		ABCB1, APOA5, APOC3, COMT, FMO1, GNB3, GRM3, KCNH2, LEP, LEPR, LPL, RGS2, SLC6A2, TNF, UGT1A4
Paliperidona	Antipsicótico atípico <i>Benzisoxazol</i>	Antagonista serotoninérgico y dopaminérgico Alta afinidad por los receptores α ₁ , D ₂ , H ₁ y 5-HT _{2C} Baja afinidad por receptores muscarínicos y 5-HT _{1A} <i>Genes relacionados: ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, CHRM5, DRD2, HRH1, HTR1A, HTR2A</i>	CYP2D6, CYP3A4			
Perfenazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina piperacina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Bloqueo receptores α-adrenérgicos Agonista Inverso de 5-HT ₆ , 5-HT ₇ Antagonista de 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} <i>Genes relacionados: ADRA1A, DRD1, DRD2, DRD3, HTR2A, HTR2C, HTR6, HTR7</i>	CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2, CYP2D6		ABCB1, RGS4
Periciazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina piperacina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ <i>Genes relacionados: DRD1, DRD2</i>	CYP2D6, CYP3A4			
Pimozida	Antipsicótico <i>Difenilbutilpiperidina</i>	Antagonista dopaminérgico Antagonista de 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT ₇ <i>Genes relacionados: ADRA1A, CHRM2, DRD2, HRH1, HTR1A, HTR2A, HTR7</i>	CYP1A2, CYP3A4	CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1, SCN5A
Pipotiazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina piperidina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ <i>Genes relacionados: DRD5</i>	CYP2D6, CYP3A4			
Proclorperazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina piperacina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico D ₁ y D ₂ Fuerte bloqueo α-adrenérgico y anticolinérgico <i>Genes relacionados: ADRA1A, DRD1, DRD2</i>				ABCB1
Quetiapina	Antipsicótico atípico <i>Dibenzotiazepina</i>	Antagonista de receptores serotoninérgicos (5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}) dopaminérgicos (D ₁ y D ₂), histamínicos H ₁ , y adrenérgicos (α ₁ - y α ₂ -) Agonista Total de 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2A} <i>Genes relacionados: ADRA1A, ADRA2A, DRD1, DRD2, DRD4, HRH1, HTR1A, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B</i>	CYP3A4, CYP2D6			ABCB1, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNQ1, RGS4, SCN5A
Risperidona	Antipsicótico atípico <i>Benzisoxazol</i>	Antagonista de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos α ₁ -, α ₂ -adrenérgicos e histamínicos Afinidad (baja-moderada) por receptores 5-HT _{1C} , 5-HT _{1D} y 5-HT _{1A} , baja afinidad por D ₁ Agonista Inverso de 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ <i>Genes relacionados: ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, HRH1, HTR1A, HTR1B, HTR1C, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2C, HTR3A, HTR6, HTR7</i>	CYP2D6, CYP2A4, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4		ABCB1, APOA5, COMT, FOS, GRM3, KCNE2, KCNH2, PON1, RGS2, RGS4, SCN5A, SLC6A2, SLC6A4
Sulpirida	Antipsicótico atípico <i>Benzamida</i>	Antagonista post-sináptico de D ₂ <i>Genes relacionados: DRD2</i>	CYP2D6			
Tioridazina	Antipsicótico <i>Fenotiazina</i>	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico Fuerte bloqueo de receptores α-adrenérgicos Agonista Inverso de 5-HT ₆ , 5-HT ₇ Antagonista de 5-HT _{2C} <i>Genes relacionados: ADRA1A, CHRM2, DRD2, HRH1, HTR6, HTR7, HTR2C</i>	CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2	CYP1A2, CYP2C8/9, CYP2D6, CYP2E1		ABCB1, FABP1, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNU11, KCNQ1, SCN5A

Tabla 3. Neurolépticos metabolizados mediante enzimas de la familia de genes CYP y otros genes
(Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010, <http://www.iuphar-db.org>)



Fármacos	Categoría Farmacológica	Mecanismo Acción (Receptores)	Substrato	Inhibición	Inducción	Otros Genes
Tiotixeno	Antipsicótico Tioxanteno	Inhibe los receptores de dopamina Bloquea los receptores α-adrenérgicos Antagonista de 5-HT _{2a} Genes relacionados: ADRA1A, DRD2, HRH1, HTR2A	CYP1A2	CYP2D6		KCNE1, KCNE2, KCNQ1, KCNH6, SCNSA
Trifluoperazina	Antipsicótico Fenotiazina	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico Bloquea los receptores α-adrenérgicos Genes relacionados: ADRA1A, DRD2	CYP1A2			ABCB1, IL12B, UGT1A4
Ziprasidona	Antipsicótico atípico Benzilisotiazolilpiperazina	Alta afinidad por receptores: D ₂ , D ₃ , 5-HT _{2A} , 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT _{1D} y α-adrenérgicos Moderada afinidad por receptores de histamina H ₁ Antagonista de receptores D ₂ , 5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} y 5-HT _{1D} Agonista Total de 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} Agonista Parcial de 5-HT _{1A} Agonista Inverso de 5-HT _{2A} , 5-HT ₇ Genes relacionados: ADRA1A, DRD2, DRD3, DRD4, HRH1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR2A, HTR2C, HTR7	CYP1A2, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4		AOX1, KCNE2, KCNH2, RGS4, SCNSA
Zonisamida	Anticonvulsivo Benzisoxazol	Receptores de canales de calcio y sodio	CYP2C19, CYP3A4			
Zuclopentixol	Antipsicótico Tioxanteno	Bloqueo post-sináptico mesolímbico dopaminérgico Genes relacionados: ADRA1A, DRD1, DRD2	CYP2D6			KCNE2, SCNSA

Símbolos: **ABCB1:** ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; **ACACA:** Acetyl-Coenzyme A carboxylase alpha; **ADRA1A:** Adrenergic, alpha-1A-, receptor; **ADRA1B:** Adrenergic, alpha-1B-, receptor; **ADRB3:** Adrenergic, beta-3-, receptor; **ADRA1D:** Adrenergic, alpha-1D-, receptor; **AOX1:** Aldehyde oxidase 1; **APOA5:** Apolipoprotein A-V; **APOC3:** Apolipoprotein C-III; **APOD:** Apolipoprotein D; **BDNF:** Brain-derived neurotrophic factor; **CFTR:** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7); **CHRM:** Muscarinic receptors **CHRM1:** Cholinergic receptor, muscarinic 1; **CHRM2:** Cholinergic receptor, muscarinic 2; **CHRM3:** Cholinergic receptor, muscarinic 3; **CHRM4:** Cholinergic receptor, muscarinic 4; **CHRM5:** Cholinergic receptor, muscarinic 5; **CNR1:** Cannabinoid receptor 1 (brain); **COMT:** Catechol-O-methyltransferase; **CYP1A2:** Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; **CYP2A6:** Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; **CYP2C19:** Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; **CYP2C8:** Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; **CYP2C9:** Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; **CYP2D6:** Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; **CYP2J2:** Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; **CYP2E1:** Cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; **CYP3A4:** Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; **DRDs:** Dopamine receptors; **DRD1:** Dopamine receptor D1; **DRD2:** Dopamine receptor D2; **DRD3:** Dopamine receptor D3; **DRD4:** Dopamine receptor D4; **DTNBP1:** Dystrobrevin binding protein 1; **FABP1:** Fatty acid binding protein 1, liver; **FMO1:** Flavin containing monooxygenase 1; **FOS:** FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog; **GNAS:** GNAS complex locus; **GNB3:** Guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3; **GRIN2B:** Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2B; **GRM3:** Glutamate receptor, metabotropic 3; **GSK3B:** Glycogen synthase kinase 3 beta; **HLA:** Major histocompatibility complex; **HLA-A:** Major histocompatibility complex, class I, A; **HRH1:** Histamine receptor H1; **HRH2:** Histamine receptor H2; **HRH3:** Histamine receptor H3; **HRH4:** Histamine receptor H4; **HTR1A:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A; **HTR1B:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B; **HTR1D:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D; **HTR1E:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1E; **HTR1F:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1F; **HTR2A:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A; **HTR2B:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2B; **HTR2C:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C; **HTR3A:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3A; **HTR6:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 6; **HTR7:** 5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 7 (adenylate cyclase-coupled); **HTT:** Huntingtin; **IL12B:** Interleukin 12B (natural killer cell stimulatory factor 2, cytotoxic lymphocyte maturation factor 2, p40); **IL1RN:** Interleukin 1 receptor antagonist; **KCNE1:** Potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1; **KCNE2:** Potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2; **KCNH:** Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 1-8; **KCNH2:** Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2; **KCNH6:** Potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 6; **KCNJ11:** Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; **KCNQ1:** Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1; **LEP:** Leptin; **LEPR:** Leptin receptor; **LPL:** Lipoprotein lipase; **NPY:** Neuropeptide Y; **PONT1:** Paraoxonase 1; **RGS2:** Regulator of G-protein signaling 2, 24kDa; **RGS4:** Regulator of G-protein signaling 4; **SCNSA:** Sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit; **SLC6A2:** Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2; **SLC6A4:** Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4; **TNF:** Tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2); **UGT1A3:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; **UGT1A4:** UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4.

Tabla 3. Neurolépticos metabolizados mediante enzimas de la familia de genes CYP y otros genes (Adaptado de Cacabelos y Martínez-Bouza, 2010, <http://www.iuphar-db.org>)

Conclusiones

La larga lista de genes potencialmente asociados al espectro esquizofreniforme ilustra la enorme complejidad subyacente a la etiopatogenia de la esquizofrenia y la necesidad de replantear la visión reduccionista que ha dominado hasta ahora tanto en lo referente a la etiopatogenia de la enfermedad como a su tratamiento. Para añadir complejidad al concepto multifactorial y poligénico de las enfermedades del cerebro, nuevos mecanismos patogénicos asociados al silenciamiento genético y a la epigenética abren caminos prometedores, pero todavía oscuros -probablemente tenebrosos- para entender mejor la enfermedad mental y la sabiduría del proceso evolutivo, que no permite que una simple mutación mendeliana arruine la función del cerebro de forma catastrófica una vez que éste ha completado su fase madurativa. Para que esto ocurra hace falta la convergencia de múltiples defectos genéticos, proteómicos, metabolómicos y epigenéticos. El encadenamiento en cascada de todos estos eventos patogénicos es lo que determina la claudicación de la función cerebral y la emergencia de un trastorno mental o un proceso degenerativo en un cerebro adulto. El tiempo y el progreso científico nos irán iluminando para que algún día podamos entender con cierto grado de veracidad los enigmas que se ocultan detrás del fracaso de nuestro cerebro que aboca a la enfermedad mental. Entre tanto, lo que procede es utilizar los instrumentos que nos facilita la ciencia para desmitificar viejos postulados, incorporar nuevos conceptos al entendimiento de las causas de la enfermedad mental, y expandir nuestros horizontes en la forma de abordar terapéuticamente los trastornos neuropsiquiátricos. Hasta ahora todo el armamentarium neuroléptico asentaba en fármacos desarrollados sobre la base de la disfunción dopaminérgica en la esquizofrenia, junto al componente serotoninérgico, GABAérgico, glutamatérgico, colinérgico e histaminérgico. Con este modelo farmacológico durante los últimos 60 años se ha ayudado a muchos esquizofrénicos a dejar los hospitales psiquiátricos y volver a la sociedad; pero el coste que han tenido que pagar nuestros pacientes, en algunos casos, ha sido muy alto, fruto de la toxicidad de los neurolépticos y sus múltiples efectos secundarios, no sólo en términos de síndromes extrapiramidales, trastornos psicómotrices severos, trastornos cognitivos y demencias psicóticas, sino también en términos de letalidad y toxicidad cardiovascular, amén del síndrome neuroléptico maligno que de vez en cuando nos sorprende en casos aislados. Aún así, la eficacia de los neurolépticos en pacientes psicóticos sólo alcanza al 20-30%. Por todo ello, el replanteamiento de la intervención terapéutica pasa por: (1) entender que los tratamientos antipsicóticos actuales con neurolépticos son una estrategia útil del pasado que requiere revisión urgente por parte de la psiquiatría y de la industria farmacéutica; (2) el modesto conocimiento que tenemos de la etiopatogenia de la esquizofrenia apunta a complejos mecanismos de base genética y un probable fracaso madurativo del cerebro cuya expresión fenotípica se manifiesta una vez que el cerebro deja de madurar o en fases anteriores cuando la desestructuración genómica es severa (casos de microdelecciones, duplicaciones y CNVs en regiones genómicas de alto riesgo); ante esta circunstancia, se impone la necesidad de hacer una intervención predictiva mediante el screening genómico en familias y poblaciones de alto riesgo con el fin de implementar programas preventivos capaces de reducir la prevalencia e incidencia de la enfermedad así como aminorar la gravedad de los síntomas cuando la enfermedad haga su expresión clínica; (3) además de alteraciones en los sistemas de neurotransmisión convencionales, existen más de 5.000 neuroproteínas potencialmente alteradas en la esquizofrenia, cuyas mutaciones estructurales o cambios epigenéticos contribuyen de forma determinante a la expresión de la enfermedad; lo cual impone la necesidad de buscar nuevas estrategias terapéuticas tanto en el campo de la proteómica como de la epigenética para algún día poder desarrollar formas de intervención terapéutica etiopatogénica (no sólo sintomática, como hacemos ahora); (4) mientras esto no ocurra (y no ocurrirá antes de 15-20 años), debemos echar mano de la farmacogenética y la farmacogenómica para optimizar los recursos terapéuticos disponibles en la actualidad; la personalización del tratamiento neuroléptico es posible conociendo el perfil farmacogenético de nuestros pacientes, el cual nos permite elegir el fármaco adecuado, ajustar la dosis a la capacidad metabolizadora del paciente, reducir efectos secundarios y acortar el cuadro sintomático; en definitiva, mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento antipsicótico. Disponiendo de esta posibilidad (accesible y económica para el sistema sanitario público o para el paciente como consumidor de recursos para la salud), la no utilización del recurso sólo traduce comodidad, negligencia, ignorancia y/o irresponsabilidad. ■



Ramón Cacabelos

rcacabelos@gen-t.es

Referencias Bibliográficas:

1. Cacabelos R. Pharmacogenomic biomarkers in neuropsychiatry: The path to personalized medicine in mental disorders. In: Ritsner MS (Eds). *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes*. Springer 2009; 4:3-63.
2. Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. *Expert Rev Mol Diag* 2009; 9:567-611.
3. Cacabelos R (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Coruña, Spain (2010) (In Press).
4. Cacabelos R, Martínez-Bouza R. Genomics and Pharmacogenomics of Schizophrenia. *CNS Neurosci Ther* 2010. doi:10.1111_j.1755-5949.2010.00187.
5. Sadock BJ, Sadock VA (Eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins 2000; 1:1096-231.