



# ESPECIAL

---

# Esquizofrenia

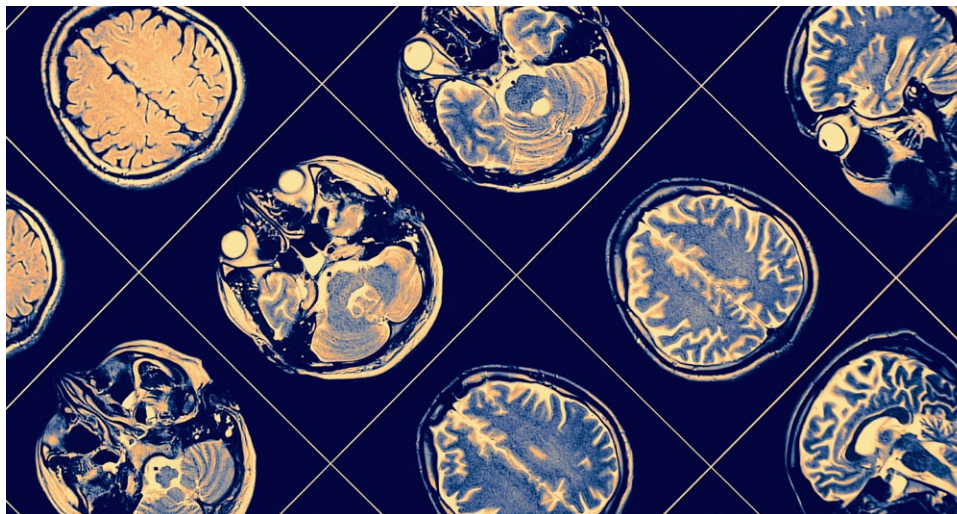
SCIENTIFIC  
AMERICAN™

INVESTIGACIÓN Y  
CIENCIA

# ESPECIAL

# Esquizofrenia

## CONTENIDO



Una selección de artículos sobre las causas, los síntomas y el tratamiento de la **esquizofrenia**.

### Los inexorables misterios de la esquizofrenia

Michael Balter  
*Investigación y Ciencia*, julio 2017

### Alteraciones cerebrales en la esquizofrenia

Roberto Roiz Santíañez y Benedicto Crespo Facorro  
*Mente y Cerebro*, noviembre/diciembre 2015

### Las raíces de la esquizofrenia

Thomas Nickl-Jockschat  
*Mente y Cerebro*, julio/agosto 2012

INCLUYE EL ARTÍCULO

#### «Busco la ruta metabólica de la esquizofrenia»

Entrevista a Marcella Rietschel

### Alteraciones mielínicas de la esquizofrenia

Lourdes Martorell, Joan De Pablo y Elisabet Vilella  
*Mente y Cerebro*, enero/febrero 2015

### Bases bioquímicas de la esquizofrenia

José L. Moreno, Miguel Fribourg y Javier González Maeso  
*Mente y Cerebro*, septiembre/octubre 2010

### Biomarcadores para diagnosticar la psicosis

Thomas R. Insel  
*Mente y Cerebro*, julio/agosto 2016

### Esquizofrenia y depresión: dos caras de la misma moneda

Javier Garzón, María Rodríguez Muñoz y Pilar Sánchez Blázquez  
*Mente y Cerebro*, noviembre/diciembre 2018

### Psiquiatría de la esquizofrenia

Christiane Gelitz  
*Mente y Cerebro*, septiembre/octubre 2009

### Psicoterapia para la esquizofrenia

Tanja Wiessmann y Andreas Bechdolf  
*Mente y Cerebro*, marzo/abril 2014

### Cómo afrontar la psicosis

Mathias Zink, Franziska Rausch y Sarah Eifler  
*Mente y Cerebro*, marzo/abril 2015

#### EDITA

Prensa Científica, S.A.  
Muntaner, 339 pral. 1ª, 08021 Barcelona (España)  
precisa@investigacionyciencia.es  
www.investigacionyciencia.es

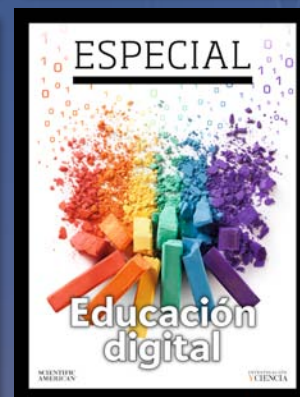
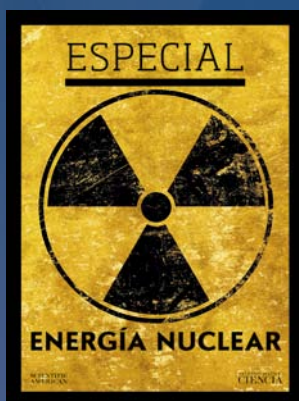
Copyright © Prensa Científica, S.A.

ESPECIAL n.º 42 ISSN: 2385-5657

# ESPECIAL

## MONOGRÁFICOS DIGITALES

Descubre los monográficos digitales que reúnen nuestros mejores artículos (en pdf) sobre temas de actualidad



[www.investigacionyciencia.es/revistas/especial](http://www.investigacionyciencia.es/revistas/especial)



Prensa Científica, S.A.

**NEUROCIENCIA** Se suponía que los estudios genéticos revelarían las bases de la enfermedad, Pero no ha sido así.  
Los científicos buscan ahora nuevas pistas

# Los inexorables misterios de la esquizofrenia

MICHAEL BALTER

**E**l año pasado, cuando investigadores de Cambridge, en Massachusetts, anunciaron que habían descubierto un gen fuertemente vinculado con un mayor riesgo de esquizofrenia, los medios de comunicación reaccionaron con un entusiasmo excesivo. «Un estudio sin precedentes», declararon tanto el *New York Times* como el *Washington Post*. «Pionero», proclamó a los cuatro vientos la CNN. Incluso *The Economist* dejó de lado su habitual cautela: «La genética abre una puerta hacia la comprensión de una enfermedad desconcertante.»

El revuelo era en cierto modo comprensible. A lo largo de la historia, la investigación sobre la esquizofrenia ha dejado tras de sí un reguero de decepciones. Las bases biológicas de esta enfermedad, uno de los trastornos mentales más desconcertantes y complejos, viene siendo un enigma desde hace mucho tiempo. Sus estragos, sin embargo, han quedado siempre claros: se estima que el coste total derivado del cuidado de los pacientes, solo en EE.UU., asciende a más de 60.000 millones de dólares anuales; dicha cifra incluye los costes sanitarios directos y las pérdidas económicas indirectas provocadas por el desempleo y la muerte precoz. Cualquier descubrimiento

## *En síntesis:*

### No solo una cuestión de genes

**1** Se esperaba que los estudios genéticos a gran escala ayudarían a descubrir las causas de la esquizofrenia, un trastorno psiquiátrico que provoca, solo en EE.UU., gastos de 60.000 millones de dólares anuales en el cuidado de las personas afectadas. La investigación encaminada a lograr dicho fin empezó hace unos diez años.

**2** Los resultados obtenidos no han estado a la altura de las expectativas. Los estudios realizados han demostrado que ningún gen por sí solo permitirá obtener nuevos tratamientos, y que el intrincado paisaje genético de la esquizofrenia ofrece, en el mejor de los casos, unos débiles indicios sobre las causas de la enfermedad.

**3** Para avanzar será necesario tener en cuenta un conjunto de datos que indican que las influencias recibidas en etapas tempranas de la vida, como traumas infantiles y factores prenatales, exacerbaban el efecto de los genes, con lo que aumenta el riesgo de la enfermedad.



que ayudara a comprender las causas de la enfermedad sería un avance médico de primer nivel.

Desde que entraron en escena los estudios genéticos a gran escala, hace algo más de una década, se había albergado la esperanza de que poco después se desarrollarían nuevos conocimientos y tratamientos, que tanto se necesitan.

Los fármacos antipsicóticos hoy disponibles solo reducen los síntomas más manifiestos, como los delirios y las alucinaciones; además, pueden provocar efectos secundarios graves y poco pueden hacer (o incluso nada) para tratar los síntomas crónicos, como el aislamiento social y los déficits cognitivos.

Sin embargo, los estudios genéticos todavía no se han mostrado a la altura de las expectativas. Los llevados a cabo sobre la esquizofrenia, de gran amplitud, así como los relativos a la depresión y a los trastornos obsesivo-compulsivo y bipolar, han transmitido el mensaje de que muy probablemente no se obtendrán nuevos tratamientos a partir del descubrimiento de un único gen. Y el estudio que dio lugar a los entusiastas titulares del año pasado no fue una excepción. No obstante, tal investigación ofrece por lo menos una visión profunda de las inmensas dificultades que conlleva conocer los procesos mentales que se ven alterados en la esquizofrenia.

## El uno por ciento

Los que investigan los trastornos psiquiátricos tenían buenas razones para creer que los datos genéticos ayudarían a superar el estancamiento en dicho campo. Durante décadas, los estudios en familias y gemelos han sugerido la existencia de un fuerte componente genético asociado al riesgo de esquizofrenia, algo que ha sido puesto de manifiesto por la frecuencia constante con la que aparece la enfermedad. Se estima que su prevalencia es de un 1 por ciento en todo el mundo, con independencia de las inmensas diferencias ambientales y socioeconómicas presentes en las distintas sociedades. Se sabía también que dicha búsqueda entrañaría dificultad. Los genes que elevaran lo bastante el riesgo de esquizofrenia probablemente serían muy raros en la población general, por lo que solo resultarían relevantes en un pequeño porcentaje de los pacientes. Por otro lado, los genes más comunes tendrían un menor peso en la enfermedad, con lo que costaría mucho más identificarlos. Descubrirlos exigiría una capacidad estadística mayor, lo que, a su vez, implicaría trabajar con tamaños de muestra grandes



### EL AUTOR

Michael Balter, biólogo de formación, es periodista científico y ha escrito artículos en *Audubon*, *National Geographic* y *Science*, entre otras publicaciones.

(decenas de miles de pacientes y sujetos de control). Teniendo en cuenta los retos existentes, en 2007 un grupo de científicos creó el Consorcio para la Genómica Psiquiátrica (PGC, por sus siglas en inglés) para estudiar la esquizofrenia y otros trastornos mentales. En la actualidad, el PGC cuenta con más de 800 colaboradores de 38 países y con muestras procedentes de más de 900.000 personas.

Michael O'Donovan, genetista psiquiátrico en la Universidad de Cardiff y director del grupo de trabajo sobre esquizofrenia del PGC, afirma que era fundamental adoptar un enfoque global para conseguir los enormes tamaños de muestra necesarios para llevar a cabo el tipo de trabajo conocido como estudio de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés). En julio de 2014, el grupo publicó en *Nature* un artículo sobre un GWAS basado en 37.000 pacientes de esquizofrenia y 113.000 sujetos de control que fue recibido con gran entusiasmo. El estudio identificó 108 genes (regiones genéticas) vinculados con la esquizofrenia; algunos de ellos codifican sistemas de señalización neuronal que constituyen las principales dianas de los fármacos antipsicóticos actuales. Dichas correlaciones hacían pensar que los investigadores iban por el buen camino.

La región genética que mostró un vínculo más fuerte con la esquizofrenia se encarga de codificar proteínas pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), encargado de reconocer moléculas ajenas al organismo y alertar de ello al sistema inmunitario. Tal descubrimiento llevó a Steven McCarroll, genetista del Instituto Broad de la Universidad Harvard y del Instituto de Tecnología de Massachusetts, a pensar que valía la pena realizar estudios más detallados sobre la región CMH. Cuando el equipo de McCarroll profundizó en la investigación, descubrió una variante del *C4*, un gen del CMH, que elevaba el porcentaje de riesgo de esquizofrenia de 1 a 1,27 en las poblaciones estudiadas.

Aunque se trata de un aumento relativamente pequeño, los investigadores sugieren en su artículo que podría aportar indicios acerca del origen de ciertos casos de esquizofrenia. Los resultados con *C4* también fueron importantes por otros motivos. Las variaciones en este gen no solo consisten en diferencias en su secuencia de ADN, sino también en la longitud y el número de copias del gen que posee un individuo en cuestión.

Algunos estudios previos hacían sospechar que ciertas variaciones relativamente infrecuentes en el número de copias desempeñaban un papel importante en la esquizofrenia. De hecho, se sigue debatiendo si es más probable que los genes fundamentales de la esquizofrenia sean variantes poco frecuentes que aumentan drásticamente el riesgo de padecer la enfermedad o versiones comunes que solo incrementan ligeramente dicho riesgo. El nuevo estudio aporta una clara confirmación de la relación entre las variaciones en el número de copias y la esquizofrenia. Y cuando el equipo comparó los cerebros de

personas con esquizofrenia, tanto vivas como ya fallecidas, con los de personas sanas, detectaron que en los primeros se generaba una cantidad notablemente mayor de la proteína C4, lo que se asociaba a la presencia de copias adicionales del gen.

Para analizar con mayor detalle los efectos de C4 a escala molecular, los investigadores utilizaron cerebros de ratón. Beth Stevens, del Instituto Broad, quien dirigió esta parte del estudio, descubrió que la proteína C4 contribuía al desarrollo del cerebro al realizar una «poda» de las conexiones neurales (sinapsis) que ya no eran necesarias. Tal poda forma parte de la maduración normal del cerebro [véase «La plasticidad del cerebro adolescente», por Jay N. Giedd; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, agosto de 2015]. Pero si dicho proceso estuviera sobreactivado y eliminara demasiadas sinapsis, ello aclararía algunas de las características de la esquizofrenia. Podría explicarse entonces el motivo por el que las personas afectadas tienden a presentar una corteza cerebral más delgada y menos sinapsis. Y la esquizofrenia, junto con otras formas de psicosis, suele diagnosticarse por vez primera a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, cuando la maduración cerebral alcanza sus últimas etapas.

Para algunos científicos, dicho hallazgo significó una reivindicación de los GWAS como una forma relativamente nueva de detectar genes asociados a una enfermedad. Los GWAS han dado lugar a una explosión sin precedentes, extraordinariamente positiva, de nuevos conocimientos acerca de los trastornos mentales, afirma Patrick Sullivan, genetista psiquiátrico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill. En lo referente al estudio sobre el C4, David Goldstein, director del Instituto de Medicina Genómica de la Universidad de Columbia y que durante mucho tiempo mostró un gran escepticismo acerca del potencial de los GWAS, afirmó que, al apuntar a un posible mecanismo biológico de la esquizofrenia, los nuevos hallazgos representan «la primera vez que hemos obtenido lo que queríamos de un GWAS». Sin embargo, otros científicos, entre ellos algunos genetistas de primer rango, siguen albergando dudas. «Los GWAS no tendrán ningún impacto en la determinación de la biología de las bases biológicas de la esquizofrenia», afirma Mary-Claire King, de la Universidad de Washington, quien en 1990 identificó el gen *BRCA1* como uno de los principales factores de riesgo del cáncer de mama.

La mayoría de los casos de esquizofrenia parecen ser altamente poligénicos, es decir, que en ellos intervienen centenares o quizá miles de genes. «El GWAS muestra que la dolencia es tan extremadamente poligénica que tal vez no haya nada que detectar, aparte de un trasfondo genético no especificable», afirma Eric Turkheimer, genetista conductual de la Universidad de Virginia.

Sin lugar a dudas, podría afirmarse que una de las contribuciones más relevantes de los GWAS, y el estudio de C4 no fue una excepción, ha sido desengañar a los científicos respecto a las nociones simplistas sobre la genética psiquiátrica. Los nuevos hallazgos han arruinado las esperanzas de poder delimitar la esquizofrenia a una mutación genética, o incluso a varias de ellas. Tal escepticismo viene dado por el descubrimiento de que cada una de las 108 localizaciones genéticas vinculadas

hasta el momento con la esquizofrenia explica solo un pequeño porcentaje del riesgo de sufrir dicha enfermedad. Ello hace poco probable que los nuevos descubrimientos permitan obtener tratamientos dentro de poco tiempo. También plantea obstáculos para los neurocientíficos y psiquiatras que confiaban en obtener alguna pista genética que pudiera indicar las raíces de la enfermedad. «Habría sido mucho mejor si hubiera un único gen», afirma Kenneth Kendler, investigador psiquiátrico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Virginia. «En tal caso habríamos podido centrar todos los esfuerzos en esa región en cuestión.»

En el caso de C4, el reconocimiento de tales limitaciones ha hecho preguntarse hasta qué punto será relevante ese gen para entender la esquizofrenia o desarrollar nuevas terapias. Si bien el 27 por ciento de los casi 29.000 pacientes que participaron en el estudio presentaban la variante de alto riesgo del gen C4, alrededor del 22 por ciento de los 36.000 sujetos sanos del grupo de control también la exhibían, según McCarroll. «Incluso si la historia de C4 es cierta, explica solo un pequeñísimo número de los casos de esquizofrenia», afirma Kenneth Weiss, genetista evolutivo de la Universidad Estatal de Pensilvania. «La utilidad que ello tendrá es discutible.» Y el estudio no demuestra una relación directa entre la poda sináptica y la esquizofrenia, algo que McCarroll y otros profesionales admiten. Su importancia parece residir

