



# **DESCRIPCIÓN MOLECULAR DE 26 GENES ASOCIADOS A LA ESQUIZOFRENIA**

Molecular description of 26 genes associated  
with schizophrenia

*Mayely Paola Sánchez Espinosa\**  
*Zayda Lorena Corredor Rozo\*\**  
*Ruth Maribel Forero Castro\*\*\**

Recepción 02/12/2009  
Evaluación 01/02/2010  
Aprobado 12/04/2010

## **Resumen**

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 1% de la población mundial y tiene una heredabilidad hasta del 80%. El estudio de esta afección soporta evidencias de causa genética, que involucran la interacción entre múltiples genes, lo cual representa una manera compleja de herencia.

Las investigaciones genéticas de la esquizofrenia han contribuido notablemente a la determinación de su etiología. Existen cuatro enfoques para identificar genes de susceptibilidad: los estudios de ligamiento genético, de asociación, de convergencia genómica y de anomalías cromosómicas. Las regiones cromosómicas anormales en pacientes con esta enfermedad albergan genes de susceptibilidad que codifican primordialmente para proteínas involucradas en funciones neurotransmisoras. Como parte de los factores genéticos hallados en esta

\* Bióloga de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular GEBIMOL, Escuela de Ciencias Biológicas. E-mail: mayely.sanchez@uptc.edu.co

\*\* Bióloga de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular GEBIMOL.

\*\*\* Bióloga MSc. de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Grupo de Estudios en Genética y Biología Molecular GEBIMOL.

patología, esta revisión documenta aspectos biológicos y moleculares de 26 genes asociados con la esquizofrenia. Para ello se tomaron artículos que reportaron genes implicados en anormalidades cromosómicas y se revisaron bases de datos genómicas complementarias. Para la aparición de la esquizofrenia, el paciente debe portar determinado número de genes de susceptibilidad y estar expuesto a diferentes factores de riesgo ambientales. Sin embargo, se presume que diferentes grupos de personas con esquizofrenia van a presentar diversas combinaciones de genes mutados, lo que puede explicar que algunos hallazgos no se replican al estudiar poblaciones particulares, y el encontrar tantos resultados positivos puede sugerir que algunos de ellos no estén realmente asociados con el desarrollo de la enfermedad, aunque es posible que otros sí lo estén y reflejen la probable heterogeneidad genética de este desorden.

**Palabras claves:** Esquizofrenia, genética, genes candidatos, estudios de asociación, estudios de ligamiento.

## Abstract

Schizophrenia is a disease that affects 1% of world population and has a heritability of up to 80%. The study of this disease supports evidence of genetic origin, involving multiple interacting genes, which represents a complex way of inheritance.

Genetic research of schizophrenia has contributed significantly to the determination of its etiology. There are four approaches to identifying susceptibility genes: genetic linkage studies, association, genome convergence and chromosomal abnormalities.

Abnormal chromosome regions in patients with this disease, harbor susceptibility genes primarily encoding proteins, involved in neurotransmitter functions. As part of the genetic factors found in this disease, this review documents molecular and biological aspects of 26 genes associated with schizophrenia. For this study we have taken articles that reported genes involved in chromosomal abnormalities and reviewed additional genomic databases. For the development of schizophrenia, the patient must carry a certain number of susceptibility genes and be exposed to different environmental risk factors. However, it is assumed that different groups of people with schizophrenia will present various combinations of mutated genes, which may explain that some



findings were not replicated by studying specific populations and finding so many positive results may suggest that some of them are not actually associated with the development of the disease, although others could be and reflect the probable genetic heterogeneity of this disorder.

**Keywords:** Schizophrenia, genetics, candidate genes, association studies, linkage studies.

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que incrementa con el grado de relación genética de los individuos afectados. En el mundo, afecta aproximadamente al 1% de la población general y tiene una heredabilidad hasta del 80%. Al ser una entidad multifactorial, hace parte de los desórdenes psiquiátricos de gran heterogeneidad y etiología genética, lo cual representa una manera compleja de herencia y por ello los loci específicos no han sido identificados en su totalidad. Desde el punto de vista genético, actualmente existen cuatro enfoques principales para estudiar esta enfermedad: los estudios de ligamiento genético, estudios de asociación, de convergencia genómica y los estudios citogenéticos. A nivel molecular, la realización de estudios de ligamiento permite localizar loci que contienen genes que pueden tener asociación causal y que influyen sobre la variabilidad del fenotipo. Por otro lado, mediante la ejecución de estudios de asociación, se detecta cuándo una enfermedad está asociada con un alelo específico de un gen determinado (Owen, Miller, Lawrie & Johnstone, 2005).

Las personas con esquizofrenia tienen un desequilibrio químico de ciertas sustancias del cerebro (serotonina, dopamina, glutamato y noradrenalina, principalmente) que reciben el nombre de neurotransmisores. Estos neurotransmisores permiten que las neuronas (células cerebrales) envíen señales entre ellas. El desequilibrio de estos neurotransmisores afecta la manera en que el cerebro de una persona reacciona ante los estímulos, lo que explica por qué una persona con esquizofrenia puede verse abrumada por información sensorial que la mayoría de las personas pueden manejar fácilmente. Este problema para procesar diversos sonidos, olores, etc., puede también dar lugar a alucinaciones o ideas delirantes. Por otra parte, la alteración genética puede estar relacionada con la codificación de estructuras claves en la neurotransmisión; así las anomalías en diversos genes del neurodesarrollo

(precoz y tardío), que regulan varios procesos madurativos (migración, sinaptogénesis, mielinización, etc.), pueden condicionar el riesgo de padecer malformaciones en el sistema nervioso central (Ramos, 2007).

Para poder justificar el componente genético de la esquizofrenia, se siguen realizando mundialmente estudios que permiten comprender la manera como éste influye en la patogénesis de la enfermedad. A la fecha se han reportado 967 genes y 8525 polimorfismos mediante un extenso número estudios de asociación (Allen *et al.*, 2008). Con base en ello, esta revisión recopila todos los genes y documenta aspectos biológicos y moleculares de 26 genes asociados en la literatura mundial con la esquizofrenia, los cuales se localizan en regiones cromosómicas involucradas en anomalías cromosómicas en este tipo de pacientes.

## Métodos

La literatura sobre genes candidatos fue adquirida de artículos consignados en las bases de datos genómicas, tales como pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), schizophrenia research forum ([www.szgene.org](http://www.szgene.org)), y otras relacionadas, empleando como palabra clave esquizofrenia con los términos genetics, candidate genes, genes and chromosomal abnormalities, genetics analysis, association studies, según los indizadores Medical Subject Headings (MeSH) y/o Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). La información acerca de los genes candidatos fue registrada de acuerdo con los siguientes criterios: (a) artículos de cualquier tipo de estudio (poblacionales, caso control, caso reporte, revisiones sistemáticas o meta-análisis publicados, etc.), (b) con técnicas citogenéticas convencionales y/o moleculares, (c) con técnicas de biología molecular, (d) de cualquier año y cualquier tipo de población, (e) pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia, según criterios psiquiátricos vigentes del Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM).

Para cada uno de los genes mostrados se hace una corta aproximación biológica y molecular. Adicionalmente, en la tabla 1 se recopilan todos los genes que han sido agregados a las bases de datos por medio de estudios de asociación, y genes que tienen una asociación más fuerte a la esquizofrenia en comparación con los demás registrados en la página de schizophrenia research forum (274 estudios de meta-análisis, exceptuando los genes mitocondriales).



## Resultados y discusión

### Genética molecular de la esquizofrenia

Una de las hipótesis etiopatogénicas de la esquizofrenia explica la enfermedad como un desarrollo defectuoso del sistema nervioso central, lo que al producirse en etapas de vulnerabilidad del cerebro, condiciona un mayor riesgo de padecer la enfermedad (Walker & Bollini, 2002). Esta hipótesis se ve sustentada en determinados hallazgos, como en algunas anomalías estructurales, o la presencia de anomalías citoarquitectónicas de la corteza. Buscar el gen responsable es una tarea complicada, ya que en el desarrollo cerebral puede haber miles de genes implicados. No obstante, se ha encontrado relación entre algunos genes ligados a la neurotransmisión.

Uno de los objetivos de localizar genes candidatos en el genoma, es hallar mutaciones que puedan estar asociadas con la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la esquizofrenia se han buscado mutaciones en los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos, y de otros neurotransmisores que pueden estar alterados en la enfermedad. A continuación se hace una breve descripción de algunos genes asociados a la esquizofrenia que justamente están relacionados con las principales vías de neurotransmisión:

**ASOCIACIÓN DEL GEN DISC1 SOBRE LA REGIÓN 1q42:** la función molecular de este gen es desconocida, pero se cree que DISC1 al tener regulación en el citoesqueleto puede afectar la migración neuronal, factor de crecimiento nervioso y el transporte intracelular (Miyoshi, Honda, Baba, Taniguchi, Oono & Fujita, 2003). Varios estudios también hacen asociaciones entre DISC1 y la esquizofrenia, (Klar, 2004).

**ASOCIACIÓN DEL GEN DISC2 SOBRE LA REGIÓN 1q42.1:** aunque no se ha logrado precisar la función biológica concreta del gen DISC2 (Disrupted-in-Schizophrenia-2), se asume que hace parte de la modulación de la expresión en la actividad neuronal, ya que presenta un atractivo mecanismo antisentido por el cual puede regular la expresión de DISC1.

**ASOCIACIÓN DEL GEN GRIK3\* SOBRE LA REGIÓN 1p34-p33:** los receptores de neurotransmisión glutamato son los receptores excitatorios prominentes en el cerebro de los mamíferos y activan en una

variedad de procesos neurofisiológicos normales. El producto del gen pertenece a la familia de receptores de glutamato kainato, que se componen de cuatro subunidades y funcionan como canales iónicos. El polimorfismo Ser310A se ha asociado con la esquizofrenia, pero hay reportes contradictorios sobre su relación con la patogénesis de los delirios temblorosos en alcohólicos (Puranam et al., 1993).

**ASOCIACIÓN DEL GEN ERBB4 SOBRE LA REGIÓN 2q33.3-q34:** dos genes importantes para el desarrollo humano e implicados en el equilibrio entre la excitación y la inhibición de las células de cerebro son Neuregulina-1 y su receptor, ERBB4. Estos promueven la inhibición en los sitios de sinapsis cerebrales aumentando así la expulsión del neurotransmisor GABA. Silberberg, Darvasi, Pinkas y Navon (2006), concluyeron que NRG1 y ERBB4 son componentes biológicos involucrados en la esquizofrenia y tal vez afectan la migración celular con resultados en una alteración de la conectividad cortical.

**ASOCIACIÓN DEL GEN IL1B\* SOBRE LA REGIÓN 2q14:** la proteína que codifica para el gen IL1B es miembro de la familia Citoquina 1 Interleuquina. Esta Citoquina es producida por macrófagos como una pro-teína y es un importante mediador de la respuesta anti inflamatoria que involucra gran variedad de actividades celulares, incluyendo la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. La activación de la respuesta anti inflamatoria se ha relacionado en varios estudios con la patofisiología de la esquizofrenia. Los pacientes con esquizofrenia tienen varios niveles de Citoquinas pro inflamatorias, como la Interleuquina (IL)-1,-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Esta Citoquina puede modificar el metabolismo de los neurotransmisores, el desarrollo neural y ha sido implicada en la neurodegeneración aguda y crónica. Además, podría tener importancia patogénica tanto en las fases agudas de la enfermedad o durante las etapas tardías del desarrollo cerebral, donde posiblemente esté influenciada la sensibilidad de la persona con esquizofrenia (Katila, Hänninen & Hurme, 1999).

**ASOCIACIÓN DEL GEN DRD3\* SOBRE LA REGIÓN 3q13.3:** DRD3 es uno de los genes que codifica para el receptor de dopamina tipo 3. La hipótesis dopaminérgica supone que la enfermedad resulta de una actividad excesiva de dopamina en la sinapsis cerebral. El desequilibrio en el sistema dopaminérgico ha sido implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, ya que los receptores de dopamina D3 (DRD3) están concentrados justo en las regiones límbicas del cerebro (de importancia cognitiva, funciones



emocionales y endocrinas) (Utsunomiya *et al.* 2008). Además, Ilani, Ben, Strous, Mazor, Sheinkman y Kotler (2001) demostraron la correlación entre el incremento del receptor de dopamina en los linfocitos de pacientes con esquizofrenia, en comparación con individuos sanos.

**ASOCIACIÓN DEL GEN CCKAR\* SOBRE LA REGION 4p15.1-p15.2:** el receptor cholecystokinin A (CCK-AR) modula la liberación de dopamina en el sistema nervioso central, y por ello se especula que las alteraciones en el gen CCK-AR conducen a un incremento en la liberación de este neurotransmisor, lo cual ha sido asociado con predisposición a padecer de esquizofrenia. Diferentes estudios han observado la asociación entre el gen y la esquizofrenia, especialmente la asociación entre el polimorfismo 779T/C y los síntomas positivos de la esquizofrenia como las alucinaciones auditivas (Tachikawa, Harada, Kawanishi, Okubo & Shiraishi, 2000; Minato, Tochigi, Kato & Sasaki, 2007).

**ASOCIACIÓN DEL GEN PMX2B SOBRE LA REGIÓN 4p13: PHOX2B (PMX2B),** codifica un factor de transcripción importante en el desarrollo de los nervios oculomotores y neuronas catecolaminérgicas, regula la expresión de las enzimas tirosina hidroxilasa y la dopamina beta-hidroxilasa. Se detectó una asociación entre genes polimórficos en personas con esquizofrenia con problemas de alineación ocular, y estos resultados implicaban la existencia de otros genes de susceptibilidad a la esquizofrenia que interactúan con PHOX2B (Ide, Yamada, Toyota, Iwayama, Ishitsuka & Minabe, 2005).

**ASOCIACIÓN DEL GEN GABRG2\* SOBRE LA REGIÓN 5q33:** existen varias evidencias de alteraciones en la neurotransmisión del ácido aminobutírico (GABA) que pueden contribuir al desarrollo de los desórdenes psiquiátricos, en particular al de la esquizofrenia, ya que este receptor tiene un papel importante como inhibidor de los neurotransmisores (Lo *et al.*, 2007).

**ASOCIACIÓN DEL GEN EPN4 SOBRE LA REGIÓN 5q33:** Epsin-4 (EPN4) es el gen que codifica para la proteína clatrina, a su vez asociada con la proteína endotropina, la cual tiene un papel importante en el transporte y estabilidad de las vesículas neurotransmisoras, en la sinapsis, y en la regulación y almacenamiento de algunos neurotransmisores en el cerebro. Adicionalmente, Pimm y McQuillin (2005), sugirieron que una determinación genética anormal en la estructura, función o expresión de la endotropina en el cromosoma 5q33, puede estar asociada con la esquizofrenia.

**ASOCIACIÓN DEL GEN DRD1 SOBRE LA REGIÓN 5q35.1:** este gen es responsable de la reacción psicoestimulante en el cerebro, mediante la producción de ciclo del adenosín monofosfato (AMP), y es primordial en la actividad del receptor Dopaminérgico D1. Ello relaciona a este gen con la esquizofrenia, ya que el D1 guarda una posible conexión con los síntomas negativos de la enfermedad (Robert, 1991).

**ASOCIACIÓN DEL GEN DTNBP1\* SOBRE LA REGIÓN 6p24:** Numakawa et al. (2004) mostraron que la sobre-expresión de Disbindina 1 induce la expresión de 2 proteínas pre sinápticas, SNAP25 y sinapsin I (SYN1); éstas incrementan los niveles extracelulares de glutamato y la liberación del mismo. Contrariamente, los bajos niveles de la proteína disbindina resultan en la reducción de la expresión de la proteína presináptica y la liberación de glutamato. Estas anomalías en la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica son posibles teorías, por las cuales DTNBP1 se implica en la esquizofrenia. Igualmente, Weickert et al., (2004) evidenciaron cambios en la neurotransmisión que involucra el glutamato, ya que la expresión de este gen era reducida en ciertas regiones cerebrales de los pacientes con esquizofrenia. El estudio de Tang *et al.*, (2009) también sugiere que los bajos niveles de disbindin-1 en la corteza prefrontal dorsolateral puede contribuir al déficit cognitivo de la esquizofrenia.

**ASOCIACIÓN DEL GEN RELN\* SOBRE LA REGIÓN 7q22:** este gen codifica una glicoproteína llamada relina implicada en el posicionamiento y migración de neuronas al hipocampo y la corteza durante el neurodesarrollo. Los hallazgos que respaldan su papel en la enfermedad son la expresión disminuida de esta proteína en el cerebro de esquizofrénicos (Impagnatiello, Guidotti, Pesold, Dwivedi, Caruncho & Pisu, 1998).

**ASOCIACIÓN DEL GEN NRG1 SOBRE LA REGIÓN 8p21-p12:** actualmente hay dos teorías referentes al mecanismo por el cual la neuregulina confiere susceptibilidad. La primera implica una mielinación anormal de neuregulina, que conduce a una desestabilización sináptica e incrementa la asociación con esquizofrenia. Otra teoría indica que NRG1 regula neurotransmisores, incluyendo receptores de glutamato y receptores GABA, por lo que la expresión anormal de la neuregulina y las alteraciones en la actividad de estos receptores incrementan la vulnerabilidad a la esquizofrenia.



**ASOCIACIÓN DEL GEN PPP3CC SOBRE LA REGIÓN 8p21:** Gerber, Hall, Miyakawa, Demars, Gogos y Karayiorgou (2003), identificaron al gen PPP3CC y a otros genes en la familia EGR como causantes muy probables de la enfermedad. Estos genes son críticos en la vía de señalización para la enzima cerebral calcineurina. Dicha enzima interviene en muchas funciones neuronales y estas alteraciones pueden causar pensamiento desorganizado, déficit de atención, problemas de memoria y del lenguaje, todos ellos síntomas que caracterizan a la esquizofrenia. En este estudio se muestran evidencias biológicas y genéticas de que el PPP3CC y el EGR 3 son constituyentes de la ruta de señalización de la calcineurina y pueden, de forma independiente, favorecer el riesgo de desarrollar la esquizofrenia.

**ASOCIACIÓN DEL GEN GRIN1 SOBRE LA REGIÓN 9p34:** también es conocido como N-methyl D-aspartate 1 (NMDAR) receptor glutamatérgico, que actúa en el sistema nervioso central como un regulador para la liberación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, acetilcolina y GABA. Este ha sido propuesto como un indicador del aumento glutamatérgico y de la exagerada respuesta del sistema monoaminérgico, el cual es consistente con la sintomatología de la esquizofrenia (Martucci *et al.*, 2003).

**ASOCIACIÓN DEL GEN DRD2\* SOBRE EL CROMOSOMA 11q23 y DRD4\* SOBRE EL CROMOSOMA 11p15.5:** son genes candidatos para la mayoría de los desórdenes psiquiátricos, que incluyen los receptores de dopamina D2 (DRD2) y D4 (DRD4). Los receptores para la dopamina son una pareja de proteínas confinadas a las neuronas postsinápticas dopaminérgicas que centralmente involucran la ruta cerebral mesocorticolímbica (Neville, Johnstone, Robert & Walton, 2004).

**ASOCIACIÓN DEL GEN BDNF SOBRE EL CROMOSOMA 11p13:** la mayoría de los individuos que desarrollan la esquizofrenia han presentado complicaciones obstétricas. Por ende, algunos autores consideran al gen BDNF importante para la etiología de la enfermedad, ya que participa en los procesos de diferenciación de neuroblastos a neuronas, mediante la síntesis de proteínas estructurales, de citoesqueleto, de sinapsis, sistemas de síntesis de degradación y receptación de neurotransmisores y receptores (Riaza *et al.*, 2004).

**ASOCIACIÓN DEL GEN NOS1 SOBRE LA REGIÓN 12q24.2q24.3:** existe una fuerte evidencia que demuestra el papel de mensajero biológico del óxido

nítrico (NO) en el funcionamiento fisiológico y patológico del sistema nervioso central. Dentro del cerebro, el 90% de la formación de NO es catalizada por el óxido nítrico sintetasa neuronal (NOS1). Varias líneas de evidencia han implicado al NO y NOS1 en la patofisiología de la esquizofrenia por las anomalías en la regulación dopaminérgica (Liou, Tsai, Hong & Liao, 2003).

**ASOCIACIÓN DEL GEN DAOA\* SOBRE LA REGIÓN 13q33.2; 13q34:** el producto del gen G72 es una proteína de 153 aminoácidos que interactúa con la D-aminoácido oxidasa (DAAO) para regular la señalización glutaminérgica por medio del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Por medio de clonaje posicional y estudios de desequilibrio de ligamiento se mostró que los genes G72 y DAOA están asociados con un aumento en la susceptibilidad de la esquizofrenia. Algunas combinaciones de alelos G72 y DAOA aumentan significativamente el riesgo de sufrir esquizofrenia, más que la suma de sus efectos individuales, lo cual es evidencia de epistasis o interacciones gen-gen no aditivas (Harrison & Owen 2003; Chumakov *et al.*, 2002).

**ASOCIACIÓN DEL GEN G72 SOBRE LA REGIÓN 13q34:** en diferentes estudios se ha demostrado que el gen G72 está asociado con el riesgo para desarrollar la esquizofrenia, ya que participa en el déficit neurocognitivo a través de la disfunción cognoscitiva y la reducción de la actividad del hipocampo (Abi-Dargham & Guillin, 2007).

**ASOCIACIÓN DEL GEN AKT1 SOBRE LA REGIÓN 14q32.3:** Emamian, Hall, Birnbaum, Karayiorgou y Gogos (2004) proporcionaron evidencias de que la vía de señalización del gen AKT1 tiene un papel importante en la esquizofrenia. Específicamente, presentaron evidencias de disminución en los niveles de la proteína AKT1 y los niveles de fosforilación de GSK3B en los linfocitos y el cerebro de individuos con esquizofrenia.

**ASOCIACIÓN DEL GEN CHRNA7 SOBRE LA REGIÓN 15q14:** los receptores nAChRs (nicotinic acetylcholine) son miembros de una familia ligada a los canales iónicos que intervienen en la velocidad de las señales de transmisión sináptica. Freedman y Leonard (2006) demostraron que este gen está altamente relacionado con la esquizofrenia.

**ASOCIACIÓN DEL GEN APOE SOBRE LA REGIÓN 19q13:** la apolipoproteína E (APOE) es reguladora del metabolismo cerebral; en la modulación de la



actividad fisiológica de algunos neurotransmisores o en determinadas hormonas implicadas en el sistema nervioso (Benítez, 2009).

**ASOCIACIÓN DEL GEN OLIG2 SOBRE EL CROMOSOMA 21:** la expresión del mRNA de OLIG2 se correlacionó significativamente con CNP y ERBB4 en la corteza normal del cerebro humano. Este gen regula la función y diferenciación oligodendrocítica e interactúa con otros genes relacionados con la mielina. Estudios recientes han demostrado que si es alterada la función de este gen, puede ser un riesgo para padecer la esquizofrenia (Georgieva *et al.*, 2006).

**ASOCIACIÓN DEL GEN COMT SOBRE LA REGIÓN 22q11:** el gen COMT trabaja en la síntesis y degradación de catecolaminas. La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) interviene de un modo significativo en la regulación del sistema dopaminérgico, especialmente en la corteza prefrontal. En estudios como el de Díez *et al.*, (2007), se evaluó la asociación entre la actividad enzimática de la COMT y la esquizofrenia, aunque los resultados no fueron concluyentes.

Tabla 1. 967 genes reportados como factores de riesgo genético para desarrollar esquizofrenia publicados en estudios de asociación para la enfermedad. Tomado de la Base de datos SzGene.

CROMOSOMA	NOMBRE DEL GEN
1	ADSS, AGT, ASPM, ASTN1, C1orf198, CD48, CHI3L1, CHRN2, CNTN2, COG2, DISC1, DISC2, EGLN1, EIF2B3, ENO1, FAAH 1, FBP3, FCRL3, FMO3, GCLM, GJA12, GJA5, GJAB, GLUL, GNPAT, GRIK3*, GSTM1, HSD17B7, HTR1D, HTR6, IL10, IL6R, KCNN3, KIF17, KMO, LMOD, MAGI3, MPZ, MPZL1, MTHFR, MTR, NCSTN, NGFB, NOS1AP, NOTCH2, NTNG1, PADI2, PADI4, PDE4B, PEA15, PER3, PGD, PHGDH, PI4KB, PIK3C2B, PIK3CD, PIK3R3, PIP5K1A, PLA2G4A, PLXNA2, POU3F1, PSEN2, PTGFRN, PTGS2, RGS4, SELENBP1, SH2D1B, SLC6A9, SNAPIN, SYT11, TMM17A, TNFRSF1B, TSNA, TTC13, UHMK1, WNT2B.
2	ACP1, AGAP1, ALK, BCL2L11, C2orf86, CASP10, CFLAR, CTLA4, CTNNA2, CYP26B1, DBI, DLX1, DYNC1I2, EGR4, EIF2B4, ERBB4, FAM126B, FN 1, GAD1, GLS, GWA_2q22.2, HAT1, HDAC4, HNMT, IL18R1, IL18RAP, IL1A, IL1B*, IL1RN, INPP1, INPP4A, INPP5D, IRS1, MAL, MDH1, NEU4, NPAS2, NR4A2, NRXN1, PAX3, PER2, PPP3R1, RTN4, SLC1A4, SLC25A12, ST6GAL2, TRAF3IP1, UGT1A1, ZNF804A.
3	APOD, ATP2B2, CCK, CCR5, CHL1, CLDN11, CSPG5, DLG1, DRD3*, EIF2B5, EPHA6, FLNB, GAP43, GPX1, GRM2, GRM7, GSK3B, HRH1, HTR3C, HTR3D, HTR3E, IL12A, LSAMP, MAGI1, MAP4, MITF, MOBP, OGG1, PIK3CB, PIK3R4, PPARG, RBP1, RHO, RSRC1, SHISA5, SMARCC1, SST, SYN2, TEX264, TF, TFRC, TGFBR2, TMEM108, VIPR1, WNT5A, ZBTB20.
4	4p15-16_D2, 4p15-16_D7, ADH1B, CCKAR*, CLOCK, CON, CPLX1, DRD5, EGF, FGA, FGF2, FGFBP1, FGFR3, GABRA2, GC, GPM6A, GPR78, GRIA2, HD, IL2, INPP4B, MANBA, NR3C2, PAICS, PDGFRA, PDLIM5, PHOX2B, PI4K2B, P PP3CA, SEPSECS, SPARCL1, SPP1, TACR3, TDO2, UGT8, UNC5C, USP46, WFS1, ZCCHC4.

5	ACSL6, AP3B1, APC, BASP1, C1QTNF3, C6, CANX, CARTPT, CD14, CDC42SE2, CLINT1, CPLX2, CTNNA1, DRD1, EGR1, FBXL21, FGF1, FGF18, FGFR4, GABRA1, GABRA6, GABRB2*, GABRG2, GABRP, GDN F, GFRA3, GRIA1, HDAC3, HOMER1, HRH2, HTR1A, HTR4, IL12B, IL3, IL4, IL9, KIF2A, MEGF10, NEUROG1, NR3C1, NRG2, PCDHGC3, PDE4D, PDGFRB, PIK3R1, PPP2R2B, RAPGEF6, SIL1, SLC1A3, SLC22A4, SLC6A3, SLIT3, ST8SIA4, WNT8A.
6	AGER, AGPAT1, AHI1, AIF1, ALDH5A1, ARHGAP18, ATP6V1G2, ATXN1, BAK1, BAT1, BAT2, BMP6, BTBD9, C4A, C4B, C6orf217, CAP2, CFB, CNR1, CREBL1, CYP21A2, DAAM2, DCDC2, DDO, DDR1, DTNBP1*, EEF1E1, EHMT2, ESR1, FABP7, FAM8A1, FKBP5, FYN, GABBR1, GMPR, GRIK2, GRM4, GTF2H4, GWA_6p22.1, HCP5, HIST1H2AH, HIST1H2BJ, HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, HTR1B, JARID2, KIF13A, LSM2, LST1, LTA, LTB, MAPK14, MCHR2, MDGA1, MICB, MOG, MUTED, MYB, MYLIP, NCOA7, NCR3, NFKBIL1, NOTCH4, NQO2, NRZE1, NRN1, NUP153, OPRM1, PDE7B, PGBD1, PLA2G7, POM121L2, PPARC, PPP1R11, PPP1R2P1, PRSS16, QKI, RBM24, RPP21, RXRB, SIRT5, SLC25A27, SLC35B3, SLC44A4, SOD2, STX7, SYNGAP1, TAAR1, TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR9, TAP2, TBP, TCP1, TFAP2A, TFAP2B, TNF, TNXB, TREM2, TXNDC5, ZBTB9.
7	ABCA13, ABCB1, ATG9B, CAPZA2, CDK5, CHN2, CYP3A4, CYP3A5, DDC, EGFR, FOXP2, GRM3, GRM8, HTR5A, IGFBP3, IL6, KCNH2, MAGI2, MET, NOS3, NPSR1, NPY, PIK3CG, PNPLA8, PON1, PTRZ1, RELN*, SEMA3A, SP4, STX1A, VGF, VIPR2, WNT2, YWHAG.
8	ADRA1A, AP3M2, ARHGEF10, A ZIN1, BIN3, CHRNA2, CHRN3, DKK4, DPYSL2, EGR3, ENTPD4, FGF20, FGFR1, FZD3, GFRA2, GNRH1, MSRA, NAT1, NDRG1, NEFL, NEFM, NRG1*, PCM1, PDLIM2, PEBP4, PENK, PIWIL2, PNOC, PPP3CC, SFRP1, SLC18A1, SLC39A14, SORBS3, YWHAZ.
9	AK1, ALDH1A1, DBH, FBP1, FXN, GRIN1, GRIN3A, GSN, HSPA5, NFIL3, NOTCH1, NR4A3, NTNG2, NTRK2, OPRS1, PIP5K1B, PLAA, PPP3R2, PTAR1, PTGDS, PTGS1, RORB, SLC1A1, SMARCA2, SPTAN1, TYRP1, VLDLR.
10	ADAM12, ADRAZA, ANK3, AP3M1, ARHGAP21, ARMC3, ATE1, BAG3, BLOC152, C10orf120, C10orf63, CHAT, CPXM 2, CYP26C1, CYP2C18, CYP2E1, DKK1, DRD1IP, EBF3, EGR2, FLJ46361, GAD2, GFRA1, GPR158, GRID1, GSTO1, GWA_10p15.1, GWA_10q25.2, GWA_10q25.3, GWA_10q26.12, GWA_10q26.13, GWA_10q26.2, GWA_10q26.3, HK1, HMX3, HSPA12A, HTR7, INA, INPP5A, KIAA1217, KLF6, L G11, LHPB, MAT1A, MLIT10, MSRB2, MYOZ1, NRG3, PGAM1, PIP5K2A, PLCE1, PPAPDC1A, PPP3CB, PSAP, PTEN, RET, RGS10, SLC18A2, SNGC, TACC2, TCEG1L, ZNF365.
11	ALDH3B1, ANKK1, ARNTL, ATM, BDNF, CALCA, CCKBR, CD3D, CHRM1, CNTF, CRY2, DRD2*, DRD4*, FEZ1, FXYD2, FXYD6, FZD4, GRIA4, GRIK4, GRM5, GSTP1, GWA_11p14.1, HMBS, HTR3A, HTR3B, IGF2, IL10RA, IL18, IL18BP, INPPL1, INS, MAP6, MFRP, MMP3, NCAM1, NRGN, OPCML, PAX6, PIK3C2A, PLCB3, RELA, SCGB1A1, SLC1A2, SLC6A5, TH, TPH1, TYR, UCP2.
12	ARNTL2, ASCL1, ATN1, BHLHE4 1, BLOC1S1, CACNA1C, CCDC60, CD4, CIT, CNTN1, COX6A1, DAD*, DUSP6, DYNLL1, EIF2B1, ENO2, ERBB3, GAPDH, GATC, GNB3, GPR109A, GRIN2B, GRIP1, HAL, IGF1, KIF5A, NOS1, NRAA1, NTF3, NTS, PZRX7, PAH, PAWR, PIK3C2G, PLA2G1B, PMCH, TIMELESS, TPH2, TSPAN8, TUBA1A, VDR.
13	ATXN8OS, CLDN10, DADA*, EFN2, ESD, FGF14, GPC6, HS6ST3, HTR2A, KLF5, KPNA3, PCDH8, PROZ, RANBP5, SLC15A1, STK24, TPP2, ZIC2.
14	AKT1*, ATXN3, CALM1, CHGA, DAAM1, EIF2B2, ESR2, GALT, IGH@, JAG2, KCNH5, MTHFD1, NPAS3, NRXN3, PCK2, PSEN1, SERPINA1, SERPINA3.
15	ALDH1A2, ALDH1A3, AP3B2, CHRFA7A, CHRMS, CHRNA3, CHRNA5, CHRNA7, CYP1A2, GABRA5, GJA9, GWA_15q26.2, HOMER2, IGF1R, MAGEL2, MAP1A, MCTP2, NPTN, NRG4, NTRK3, PLA2G4B, PLA2G4D, PLDN, RYR3, SLC12A6, SLC24A5, ST8SIA2.
16	ABAT, A CSM1, GNAO1, GOT2, GRIN2A, GWA_16p13.12, HP, HS3ST2, IL4R, NDE1, NQO1, PLLP, RRGIP1L, SLC6A2, TSC2.
17	AANAT, ACE, ACOX1, ARRB2, CCL2, CNP, CSNK1D, DLG4, ERBB2, ERDA1, GFAP, GH1, GRB2, GRIN2C, ITGA3, LOC342541, MAPT, MRPL38, NDEL1, NGFR, NR1D1, OMG, PAF AH1B1, PEAMT, PER1, PIP4K2B, PMP22, PNPO, PPP1R1B, PRKCA, RGS9, SHMT1, SLC6A4, SREBF1, SRR, TP53, VAMP2, YWHAZ.



18	ADCYAP1, ANKRD12, AQP4, C18orf1, DLGAP1, GNAL, GWA_18p11.22, IMPA2, MBP, MCSR, NDUFY2, PIK3C3, TCF4, TTR.
19	AP3D1, APOE, ATFS, BLOC1S3, BRUNOL5, BSG, C3, CACNA1A, CYP4F8, DBP, FGF22, FXDY1, FXYD5, GP6, GPSN2, GRIKS, GRIN2D, HOMER3, ICAM1, KLKB, MAG, MYO9B, NOTCH3, NUMBL, PIK3R2, PIP5K1C, PLA2G4C, PRKCG, PRX, SIPA1L3, SLC17A7, SLC1A5, SLC1A6, TYROBP, UHRF1, XRCC1, ZNF181, ZNF471, ZNF490.
20	ADA, AHCY, C20orf174, CHGB, CHRNA4, CSNK2A1, DNMT3B, DPM1, FKBP1A, GFRA4, GNAS, GSS, HARI1A, JAG1, MMP9, MYT1, NTSR1, PCK1, PDYN, PLCB1, PLCG1, PLUNC, PRNP, SCRT2, SNAP25, STK4, TGM2, YWHAB.
21	APR, CBS, CHODL, CLDN14, FAM3B, GRIK1, OLIG2, PCNT, RUNX1, S100B, SYNJ1.
22	ADORA2A, ADRBK2, ADSL, APOL1, APOL2, APOL3, APOL4, APOL5, APOL6, ARSA, ARVCF, ATF4, BCL2L13, BIK, BRD1, C1QTNF6, CABIN1, CDC45L, CECR2, CELSR1, CLDN5, CLTCL1, COMT*, CSF2RB, CSNK1E, CYP2D6, DGCR14, DGCR2, DGCR5, DGCR6, DGCR6L, DGCR8, FAM 19A5, FAM83F, GALSTY1, GAS2L1, GNAZ, GNB1L, GSCL, GSTT1, GSTT2, HDAC10, HIRA, HORMAD2, HTF9C, IGLC1, IL17RA,
X	ACSL4, AR, CACNA1F, CSF2 RA, GABRE, GRIA3, HTR2C, IL3RA 23 L1CAM 23 MAGA 23 MAOB 23 MED12 23 MIR509 -1 23 MIR509 -2, MIR888, MIR890, MIR891B, PCDH11X, PLP1, SAT1, SLC25A14, SYR, VTRNA3P.
Y	PCDH11Y
MT	MT-ATP6, MT-ATP8, MT-CO3, MT-COI, MT-CYB, MT-DLOOP, MT-haplo, MT-L2, MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MTND5, MT-RNR1, MT-RNR2, MT-TF, MT-TG, MT-TH, MT-TR, MT-TR, MT-TS2.

**\*** (Negrita y/o con asterisco) Genes que tienen una asociación más fuerte a la esquizofrenia en comparación con los demás registrados en la página de schizophrenia research forum (274 estudios de meta-análisis, exceptuando los genes mitocondriales).

Según Ramos (2007), es evidente el deterioro cognitivo que muestra la esquizofrenia, lo cual puede ser explicado por raros reordenamientos estructurales de genes importantes para el desarrollo del cerebro o en funciones neurotransmisoras. Pero aun así, las investigaciones genético-moleculares establecen por el momento que no existe un único locus o loci que represente un porcentaje importante para comprender la complejidad genética que involucra fenómenos heterogéneos como la esquizofrenia.

## Conclusiones

La búsqueda del gen responsable o un gen de efecto mayor es una tarea complicada, ya que en el desarrollo cerebral puede haber miles de genes implicados. No obstante, parece haber convergencia entre los genes relacionados con la neurotransmisión, principalmente dopaminérgica, glutamatérgica y serotoninérgica.

Existe un modelo dinámico y multifactorial en el que distintos genes con un efecto de reducida magnitud interactúan entre sí junto con factores ambientales, lo que da como resultado la aparición de la esquizofrenia (Di Forti, Lappin & Murray, 2007).

Se presume que diferentes grupos de personas con esquizofrenia van a presentar diversas combinaciones de genes mutados, lo que puede explicar que algunos hallazgos no se repliquen al estudiar poblaciones particulares, y el encontrar tantos resultados positivos puede sugerir que algunos de ellos no estén realmente asociados con el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, es posible que otros sí lo estén y reflejen la probable heterogeneidad genética de este desorden.

Se espera que en el futuro con un perfeccionamiento en las técnicas de genotipificación, así como también mejor y más precisa definición de los fenotipos en enfermedades mentales, se produzca un incremento del conocimiento acerca de genes que intervienen en el desarrollo de la esquizofrenia en su etiología y fisiopatología.

### Lista de referencias

- Allen, N., Bagade, S., McQueen, M., Ioannidis, J., Kavvoura, F., Khoury, M., Tanzi, R., & Bertram, L. (2008). Systematic Meta-Analyses and Field Synopsis of Genetic Association Studies in Schizophrenia: The SzGene Database. *Nat Genet* 40(7), 827-34.
- Abi-Dargham, A., & Guillin, O. (2007). Integrating the Neurobiology of Schizophrenia, Academic Press. Disponible en <http://books.google.com.co/books?id=mksAKriZXuYC&printsec=frontcover#PPA405,M1>
- Benítez, A. (2009). Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos, 1. Barcelona: Reverté. Disponible en <http://books.google.com.co/books?id=qAtyquQRx3EC&printsec=frontcover#PPT1,M1>
- Chumakov, I., Blumenfeld, O., Guerassimenko, L., Cavarec, M., Palicio, H., Abderrahim, L., Bougueleret, C., Barry, H., Tanaka, P., La Rosa, A., Puech, N., Tahri, A., Cohen-Akenine, S., Delabrosse, S., Lissarrague, P., Picard, K., Maurice, L. *et al.* (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc. Natl. Asoc. Sci.* 99, 13675- 13680. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129739/?tool=pubmed>
- Díez, J., Hoenicka, J., Martínez, I., Aragués, M., Rodríguez, R., & Jiménez, M. *et al.* (2007). Polimorfismo Val158Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. *Med. clín.* 20, 128(2), 41-4. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266899>



- Di Forti, M., Lappin, J., & Murray, R. (2007). Risk factors for schizophrenia all roads lead to dopamine. *Eur. Neuropsychopharmacol* 17;2, S101-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336764>
- Emamian, E., Hall, D., Birnbaum, M., Karayiorgou, M., & Gogos, J. (2004). Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3-beta signaling in schizophrenia. *Nat. Genet.* 36(2), 131-7. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745448>
- Freedman, R., Leonard, S. (2006). Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 15;60(2), 115-22. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843094>
- Georgieva, L., Moskvina, V., Peirce, T., Norton, N., Bray N., Jones, L., *et al.* (2006). Convergent evidence that oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) and interacting genes influence susceptibility to schizophrenia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 15;103(33), 12469-74. Disponible en <http://66.102.1.104/scholar?hl=es&lr=&q=cache:tA27DfUSphEJ:stu.macgregor.googlepages.com/olig2pnas06.pdf++>
- Gerber, D., Hall, D., Miyakawa, T., Demars, S., Gogos, J., Karayiorgou, M., *et al.* (2003). Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 22;100(15), 8993-8. Disponible en <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=166426>
- Harrison, J. & Owen, M. (2003). Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361, 417-419. Disponible en <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2803%2912379-3/abstract>
- Ide, M., Yamada, K., Toyota, T., Iwayama, Y., Ishitsuka, Y., Minabe, Y., *et al.* (2005). Genetic association analyses of PHOX2B and ASCL1 in neuropsychiatric disorders: evidence for association of ASCL1 with Parkinson's disease. *Hum. Genet.* 117(6), 520-27. Disponible en <http://www.springerlink.com/content/v1834922m1241tt5/>
- Ilani, T., Ben, D., Strous, D., Mazor, M., Sheinkman, A., Kotler, M., *et al.* (2001). A peripheral marker for schizophrenia: increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 16;98(2), 625-8. Disponible en <http://www.pnas.org/content>

/98/2/625.full.pdf+html Impagnatiello, F., Guidotti, A., Pesold, C., Dwivedi, Y., Caruncho, H., Pisu, M., *et al.* (1998). A decrease of reelin expresión as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 22;95(26), 15.718-23. Disponible en URL:<http://www.pnas.org/content/95/26/15718.full.pdf+html>

Katila, H., Hänninen, K., Hurme, M. (1999). Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. Mar;4(2), 109-11. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208450?dopt=Abstract>

Klar A. (2004). A genetic mechanism implicates chromosome 11 in schizophrenia and bipolar diseases. *Genetics*, 167(4), 1833-40. Disponible en <http://www.genetics.org/cgi/content/full/167/4/1833>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Liou%20YJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVAbstractLiou](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Liou%20YJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractLiou), Y., Tsai, S., Hong, C., Liao, D. (2003). Association analysis for the CA repeat polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 1;65(1), 57-9. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14623375?dopt=Abstract>

Lo, W., Xu, Z., Yu, Z., Pun, F., Ng, K., Chen, J., Tong, L., Zhao, C., Xu, X., Tsang, Y., Harano, M., Stöber, G., Nimgaonkar, L., Xue, H. (2007). Positive selection within the Schizophrenia-associated GABA(A) receptor beta(2) gene. *PLoS One*. 23;2(5, e462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1866178/pdf/pone.0000462.pdf>

Martucci, L., Wong, A., Trakalo, J., Cate-Carter, T., Wong, G., Macciardi, F. Kennedy, J. (2003). N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia: TDT and case-control analyses. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 119B (Issue: 1), 24-7.

Millar, K., Wilson, C., Anderson, S., Christie, S., Taylor, S., Semple, A., *et al.* (2000). Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.*, 22;9(9),1415-23. Disponible en <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/content/full/9/9/1415>

Minato, T., Tochigi, M., Kato, N., & Sasaki, T. (2007). Association study between the cholecystinin A receptor gene and schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet.* Apr;17(2), 117-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413452?dopt=Abstract>



- Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Taniguchi, M., Oono, K., Fujita, T., *et al.* (2003). Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol. Psychiatry*, 8(7), 685-94. Disponible en <http://www.nature.com/m/journal/v8/n7/abs/4001352a.html>
- Neville, J., Johnstone, C., Robert, T., & Walton. (2004). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum. Mutat.* 23(6), 540-5. Disponible en <http://www3.interscience.wiley.com/journal/108071238/abstract>
- Numakawa, T., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., Okada, T., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Taguchi, T., Tatsumi, M., Kamijima, K., Straub, E., Weinberger, R., Kunugi, H., & Hashimoto, R. (2004). Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 13(21), 2699-708. Disponible en <http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/reprint/13/21/2699>
- Owen, D., Miller, P., Lawrie, M., & Johnstone, C. (2005). Pathogenesis of schizophrenia: a psychopathological perspective. *Br. J. Psychiatry*, May;186, 386-93. Disponible en URL:<http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/full/186/5/386>".
- Puranam, R., Eubanks, J., Heinemann, S., & McNamara, J. (1993). Chromosomal localization of gene for human glutamate receptor subunit-7. *Somat. Cell Molec. Genet.* 19, 581-588. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8128318>
- Pimm, & McQuillin, A. (2005). The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 902-07. Disponible en <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000292970760737X>
- Ramos, M. (2007). Esquizofrenia, neurociencias - neurodesarrollo hacia una nueva nosología. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental Hermilio Valdizán.* 8(1), 21-28. Disponible en <http://www.minsa.gob.pe/hhv/revista/2007/02%20ESQUIZOFRENIA%20NEUROCIENCIAS.pdf>
- Riaza, B., Puente, G., Quintero, G., Chinchilla, M., Correas, L., Vega, P. *et al.* (2004). Etiopatogenia de la esquizofrenia: el valor de la neurobiología, el desarrollo y la neurodegeneración. *Psiquis.* 25(6), 243-63. Disponible en

URL:<http://www.google.com.co/search?hl=es&q=related:www.ibanezyplaza.com/Biblio/PDFs/FJDMem4.pdf>

Robert, B. (1991). *Sistema nervioso*. México: Limusa.

Silberberg, G., Darvasi, A., Pinkas, R., & Navon R. (2006). The involvement of ErbB4 with schizophrenia: association and expression studies. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 5;141(2), 142-8. Disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402353>

Tachikawa, H., Harada, S., Kawanishi, Y., Okubo, T., & Shiraishi, H. (2000). Novel polymorphisms of the human cholecystokinin A receptor gene: an association analysis with schizophrenia. *Am J Med Genet.* 3;96(2), 141-5. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893485?dopt=Abstract>

Tang, J., Legros, P., Louneva, N., Yeh L, Cohen, W., Hahn, G., Blake, J., Arnold, E., & Talbot, K. (2009). Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner unrelated to dysbindin-1 mRNA expression. *Hum Mol Genet.* 15;18(20), 3851-63. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617633>

Utsunomiya, K., Shinkai, T., De Luca, V., Hwang, R., Sakata, S., Fukunaka, Y., Chen, H., Ohmori, O., & Nakamura, J. (2008). Genetic association between the dopamine D3 gene polymorphism (Ser9Gly) and schizophrenia in Japanese populations: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Neurosci Lett.* 24;444(2), 161-5. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18703116?dopt=Abstract>

Walker, E. & Bollini, A. (2002). Pubertal neurodevelopment and the emergence of psychotic symptoms, schizophrenia. *Schizophr Res* Mar 1;54(1-2), 17-23. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853974>

Weickert, S., Straub, E., McClintock, W., Matsumoto, M., Hashimoto, R., Hyde, M., *et al.* (2004). Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch. Gen. Psychiatry.* 61 (6), 544-55. Disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184234>