



LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

A.Valiente¹; M.Bioque^{1,4}; B.Cabrera^{1,4}; M.Bernardo^{1,2,3,4}

1Programa d'Esquizofrènia Clínic. Hospital Clínic de Barcelona

2Universitat de Barcelona

3IDIBAPS

4CIBERSAM

avalient@clinic.ub.es

RESUMEN:

Se han relacionado múltiples genes con el riesgo de presentar esquizofrenia pero no se ha podido evidenciar significación clara para ninguno de ellos. Con el objetivo de estudiar la relación de trastorno y genes surgen, a nivel europeo, los estudios llamados Genomewide Association Studies (GWAS). También se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que asocian factores ambientales con el riesgo de presentar esquizofrenia. La edad avanzada paterna, la urbanicidad o el consumo de cannabis han sido algunos de ellos. La línea de investigación actual ha buscado interrelacionar genética y epidemiología con el objetivo de poder evidenciar hallazgos más significativos que los encontrados de manera independiente. Se ha evidenciado una marcada variabilidad en las respuestas individuales a los factores de riesgo ambiental. Estos hallazgos han conducido al estudio de "fenotipos de propensión psicométrica a la psicosis" en la población general. Se apunta a que estos fenotipos podrían corresponder a la representación del riesgo genético para el trastorno psicótico. Así pues, el interés actual se ha dirigido hacia el estudio de la etiología de la esquizofrenia centrado en las interacciones gen-ambiente. La intervención directa sobre la genética no es posible, pero sí sería posible la intervención sobre los factores ambientales implicados en las interacciones gen-ambiente. A nivel estatal, se está siguiendo la misma línea de investigación focalizando en la interacción gen-ambiente. Se está llevando a cabo el proyecto "Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos", que intentará identificar interacciones entre factores genéticos y ambientales (que permitan predecir cambios estructurales cerebrales), determinar la relación entre genes y farmacocinética/farmacodinámica y con respuesta y efectos secundarios del tratamiento.

Introducción:

En las últimas décadas se ha ido desarrollando un interés creciente en el estudio de genes que se relacionan con diferentes patologías, pero los intentos de descubrir relaciones directas entre genes y trastornos psicóticos en ocasiones han sido poco fructíferos, y en algunos casos incluso decepcionantes¹⁻⁶. Se han relacionado múltiples genes con el riesgo de presentar esquizofrenia pero no se ha podido evidenciar significación clara para ninguno de ellos.

Por otro lado, se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que asocian factores ambientales con el riesgo de presentar esquizofrenia. La edad avanzada paterna, la urbanicidad o el consumo de cannabis han sido algunos de ellos.

Una nueva línea de trabajo ha buscado interrelacionar genética y epidemiología con el objetivo de poder evidenciar hallazgos más significativos que los encontrados de manera independiente.

El enfoque actual se dirige a la fusión de los estudios genéticos, llevados a cabo en los últimos años, llamados *Genomewide Association Studies* (GWAS) con factores ambientales, como la urbanicidad y el consumo de cannabis⁷. Así pues, en Europa se ha creado una red de expertos con el objetivo de fusionar los estudios genéticos y ambientales para poder establecer nuevas relaciones causales. Esta red recibe el nombre de *European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene Environment Interactions* (EU-GEI)⁸.

En el siguiente artículo se revisa pasado, presente y futuro de las líneas investigadoras más destacadas en genética y en factores ambientales implicados en el riesgo de aparición de esquizofrenia.

Genomewide Association Studies: Evolución histórica y hallazgos.

Desde el año 2005 se han llevado a cabo múltiples estudios genéticos conocidos como *Genomewide Association Studies* (GWAS), con el objetivo de establecer relaciones causales entre genes y diversas patologías o trastornos. Éstos estudios han permitido generar potentes evidencias significativas respecto a diferencias en secuencias comunes de DNA que influyen en la susceptibilidad genética para más de 40 enfermedades comunes⁹. Estos hallazgos permiten relacionar genes candidatos, previamente insospechados, y elaborar nuevas hipótesis patofisiológicas.

Los primeros reportes GWAS aparecieron para trastornos psiquiátricos, y apenas 50 GWAS han sido completados o serán reportados pronto para el TDAH, autismo, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y esquizofrenia.

Con el objetivo de sintetizar los resultados obtenidos y poder recopilar una base empírica para el desarrollo de nuevos estudios genéticos en el campo de la psiquiatría, se formó un consorcio internacional de investigadores en psiquiatría, el *Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee*, que ha realizado una revisión sistemática de la historia y bases empíricas de los estudios GWAS.

El *Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee*¹⁰ ha apuntado a que el hecho de no conocer de manera exhaustiva la patofisiología de los trastornos psiquiátricos dificulta mucho identificar los genes candidatos a estudio. Muchas hipótesis genéticas se han elaborado basándose en los efectos de la medicación psiquiátrica (neurotransmisión monoamina)^{11, 12}. Otra estrategia alternativa ha sido la localización o posición de determinadas variaciones genéticas relacionadas con el trastorno, incluyendo los *genomewide linkage studies* y *linkage disequilibrium mapping*.

Los *genomewide linkage studies* fueron factibles en los años 80 realizando mapeado genómico de cientos de variaciones en secuencias de DNA (llamados marcadores). Los *linkage analysis* de

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

familias con múltiples miembros enfermos explotaban las correlaciones dentro de la familia entre enfermedad y las secuencias alternativas de los marcadores (llamadas alelos) que están cercanas a los genes relacionados con la enfermedad. Los *linkage studies* han permitido descubrir mutaciones (la mayoría dominantes raras o recesivas) en más de 1600 enfermedades. En los *linkage studies* psiquiátricos se examinaban pequeñas muestras con la esperanza de descubrir mecanismos genéticos simples que proveyeran pistas patofisiológicas. Posteriormente, se han intentado reproducir estos resultados con muestras mayores, con el objetivo de buscar genes con efectos menores. Se han obtenido hallazgos estadísticamente significativos pero que han sido difíciles de replicar, presumiblemente porque el *linkage* es mucho menos poderoso cuando las variantes de riesgo tienen menor efecto y hay heterogeneidad en los factores genéticos en las diferentes familias. Los metaanálisis han apoyado el *linkage* para algunos trastornos ¹³⁻¹⁵.

Se han estudiado: polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs), raros SNPs (cuya frecuencia es menor del 1%) y *copy number variants* (delecciones y duplicaciones de segmentos de DNA de diferentes tamaños y frecuencias en la población) relacionados con trastornos psiquiátricos. En los últimos estudios genéticos de esquizofrenia se han encontrado delecciones raras en 1q21.1, 15q13.3 ^{16, 17} y la más replicada delección en 22q11 ¹⁸.

Pero a pesar de todos los esfuerzos realizados para demostrar la relación entre trastornos psiquiátricos y genética, y específicamente en los trastornos psicóticos, el resultado ha sido poco fructífero y difícilmente extrapolable.

Sanders et al¹⁹ corroboraron la dificultad de establecer relaciones entre genes (SNPs, delecciones o duplicaciones de segmentos de DNA) y riesgo de presentar esquizofrenia. En su estudio, en una muestra europea de 1.870 casos, concluyeron que los genes RGS4, DISC1, DTNBP1, STX7, TAAR6, PPP3CC, NRG1, DRD2, HTR2A, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT y ARVCF seleccionados a estudio (ya que eran los que habían presentado más evidencia de significación con el riesgo de esquizofrenia), no presentaron evidencia de asociación en ningún caso, tanto a nivel de de estudios generales como simples.

A continuación en la siguiente tabla se recoge una tabla de resumen de los hallazgos más significativos en el campo de la genético y esquizofrenia ²⁰.

TABLA 1. Genes de susceptibilidad a la esquizofrenia

Gen candidato	Localización cromosómica	Función biológica
<i>DISC1/2 (disrupted in schizophrenia 1 y 2)</i>	1q42.1	Desarrollo neuronal
<i>COMT (Catechol-O-methyltransferase)</i>	22q11.21	Degradación de catecolaminas Neurotransmisión dopaminérgica
<i>PRODH (proline dehydrogenase)</i>	22q11.21	Catabolismo de la prolina Neurotransmisión glutamatérgica
<i>NRG1 (neuregulin 1)</i>	8p12	Estimulación del receptor erbB4 Expresión del receptor NMDA Neurotransmisión glutamatérgica
<i>DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1)</i>	6p22.3	Neurotransmisión glutamatérgica
<i>DAO (D-amino-acid oxidase)</i>	12q24	Oxidación de la D-serina Neurotransmisión glutamatérgica
<i>DAOA (D-amino acid oxidase activator)</i>	13q34	Activación de la DAO Neurotransmisión glutamatérgica
<i>RGS4 (regulator of G-protein signaling 4)</i>	1q23.3	Regulador negativo de los receptores acoplados a proteína G Neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y glutamatérgica
<i>DRD1 (dopamine receptor D1)</i>	5q35.1	Receptores de la dopamina
<i>DRD2 (dopamine receptor D2)</i>	11q22-23	Neurotransmisión dopaminérgica
<i>DRD3 (dopamine receptor D3)</i>	3q13.3	Neurotransmisión dopaminérgica
<i>TH (tyrosine hydroxylase)</i>	11p15.5	Síntesis de dopamina Neurotransmisión dopaminérgica
<i>SLC6A3 (solute carrier family 6 member 3)</i>	5p15.3	Transportador de la dopamina Neurotransmisión dopaminérgica
<i>5-HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A)</i>	13q14-q21	Receptores de la serotonina Neurotransmisión serotoninérgica
<i>5-HTR2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C)</i>	Xq24	Receptores de la serotonina Neurotransmisión serotoninérgica
<i>TPH1 (tryptophan hydroxylase 1)</i>	11p15.3-p14	Síntesis de serotonina Neurotransmisión serotoninérgica
<i>SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4)</i>	17q11.1-q12	Transportador de la serotonina Neurotransmisión serotoninérgica
<i>GRM3 (glutamate receptor metabotropic 3)</i>	7q21.1-q21.2	Receptor de glutamato Neurotransmisión glutamatérgica
<i>SLC1A3 (solute carrier family 1 member 3)</i>	15p13	Transportador de glutamato Neurotransmisión glutamatérgica

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

<i>MAOA (monoamine oxidase A)</i>	Xp11.3	Degradación de dopamina y serotonina
<i>MAOB (monoamine oxidase B)</i>	Xp11.23	Neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica
<i>NOTCH4 (notch homolog 4 Drosophila)</i>	6p21.3	Diferenciación celular Hipótesis del neurodesarrollo
<i>APOE (apolipoprotein E)</i>	19q13.2	Catabolismo de las lipoproteínas Hipótesis de la neurodegeneración
<i>AKT1 (V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1)</i>	14.p32.32	Proteína cinasa B Transmisión sináptica y plasticidad neuronal

Relación entre epidemiología y genética. Modelo gen-ambiente.

Paralelamente se han realizado numerosos estudios en el campo de la epidemiología para demostrar la relación entre trastornos psicóticos y factores ambientales. La investigación epidemiológica ha descubierto elevados índices de esquizofrenia en grandes ciudades, poblaciones inmigrantes, individuos con trauma y consumidores de cannabis, que parecen ser el resultado de exposiciones ambientales subyacentes.

Debido a estos hallazgos se ha ido modificando el enfoque de la investigación incluyendo la colaboración multidisciplinaria y, de ese modo, epidemiólogos y genetistas han ido integrando gradualmente sus campos respectivos de investigación en una nueva disciplina llamada **epidemiología genética**¹⁰. Dentro de la epidemiología genética, el término **ecogenética** se refiere al estudio de relaciones específicas gen-ambiente²¹.

La hipótesis de interacción gen-ambiente se ha ido modificando respecto a los primeros estudios realizados. Inicialmente se trabajó con un **modelo gen-fenotipo** donde se consideraba el papel causal de genes y de ambiente independientemente, pero los resultados no fueron demasiado prometedores, así se ha ido modificando el concepto progresivamente hacia un **modelo genotipo-ambiente**, que considera una participación sinérgica entre los dos elementos como causante de psicosis, donde el efecto de uno es condicionado por el otro¹⁰.

Se han descrito una serie de exposiciones ambientales que se asocian con los trastornos psicóticos, para las cuales se ha propuesto un mecanismo de interacción gen-ambiente. Los factores que han demostrado una evidencia más sólida de asociación con la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados son la **edad paterna avanzada, migración, residir en zona urbana y consumo de cannabis**, éstos dos últimos particularmente en el caso de exposición durante el proceso del desarrollo.

A continuación incluimos la siguiente figura extraída recientemente de la revista *Lancet*, que ilustra la hipótesis propuesta por Jim van Os y su equipo²² respecto a la relación genotipo-ambiente en los trastornos psicóticos.

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

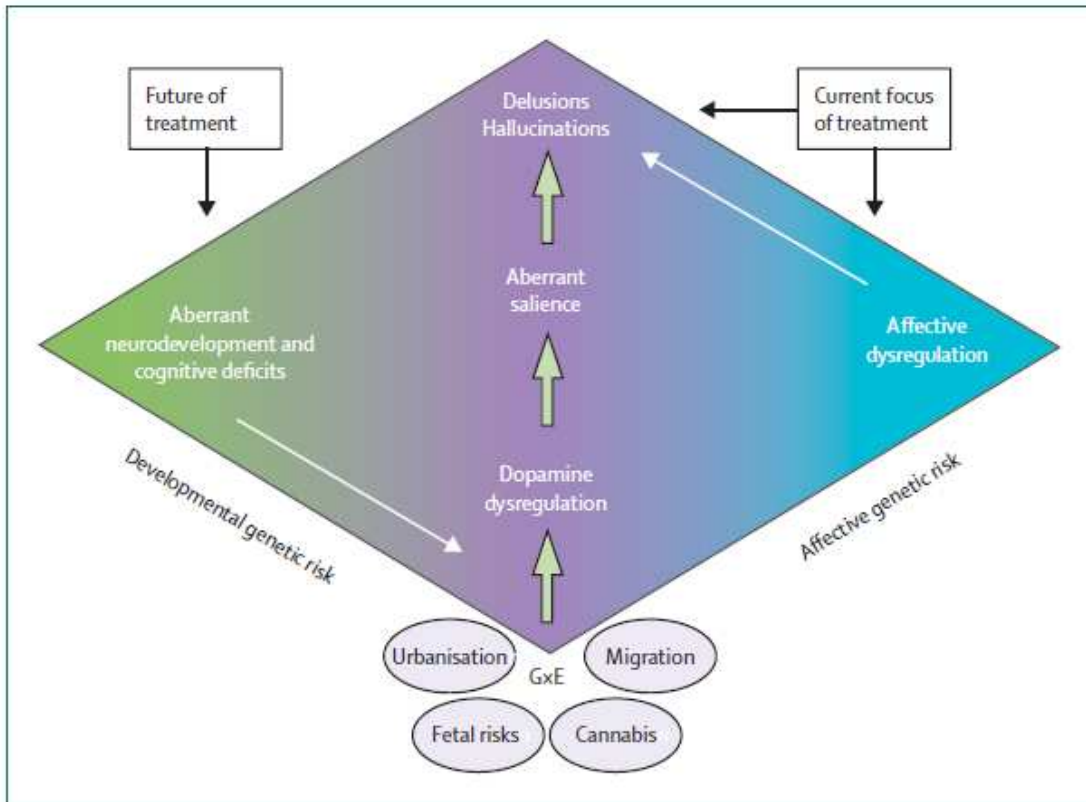


Figure 4: A model of schizophrenia and related psychotic disorders

The model brings together affective and non-affective dimensions of psychopathological changes and their overlapping genetic liabilities. Aberrant neurodevelopment contributes to biological alterations, whereas affective dysregulation contributes to cognitive explanations of aberrant salience. GxE= gene-environment interaction.

Respecto a la interacción gen-ambiente es importante considerar otros aspectos destacados. Jim van Os et al han profundizado mucho respecto a este tema. En una revisión reciente²³ que realizaron en 2008, ellos apuntan a la existencia de una **correlación gen-ambiente**, que puede actuar como **factor de confusión** respecto a la interacción gen-ambiente, a tener en cuenta en los estudios gen-ambiente. Esta correlación gen-ambiente se deriva de diferencias en el genotipo individual que pueden conducir a diferentes exposiciones ambientales. Ellos describen que esta correlación se produce de tres maneras: **correlaciones pasivas gen-ambiente**, refiriéndose a influencias ambientales vinculadas a efectos genéticos externos a la persona, **correlaciones activas gen-ambiente** (selección de ambientes específicos o "niche picking") y **correlaciones evocadoras gen-ambiente**, que surgen como resultado de factores genéticos propios del individuo²⁴. Para entender mejor en que consiste esta correlación, ejemplifiquemos con un sujeto que tiene preferencia por un tipo de actividades en concreto, como pueden ser las deportivas (correlación pasiva gen-ambiente). Esto condiciona que la propia persona seleccione un ambiente determinado (correlación activa gen-ambiente). La respuesta del sujeto a dicho ambiente será diferente a la de otro sujeto a ese mismo ambiente, correspondiendo esta última a una correlación evocadora gen-ambiente.

Es importante controlar este factor de confusión en los estudios a través de asignación randomizada de los individuos a la condición de exposición o no-exposición.

Algunos estudios²⁵⁻²⁸ han encontrado evidencia que el ambiente urbano puede influir en el inicio del trastorno psicótico en individuos con riesgo genético, afirmación que iría a favor de la evidencia gen-ambiente. Una explicación alternativa sería que la responsabilidad genética en la esquizofrenia incrementa la probabilidad de trasladarse a la ciudad, pudiendo corresponder así a una correlación gen-ambiente y no a una interacción gen-ambiente. Esto último parece poco probable, dado que el

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

efecto de la urbanicidad en la esquizofrenia se limita al periodo de la infancia y adolescencia²⁹, época durante la cual los niños no tienen influencia para hacer que su familia se traslade a la gran ciudad.

Dos estudios de gemelos en Australia y Holanda respecto a urbanicidad apoyan la interacción gen-ambiente^{30, 31}, pero el estudio australiano mostró más influencia de factores genéticos en la movilidad a la ciudad que el estudio holandés. Estos estudios concluyeron que existen probablemente pocas características humanas que se escapen de la influencia genética, incluyendo entre ellas la movilidad a una zona urbana. Sin embargo, en el adulto joven, los factores ambientales pueden influenciar más que los genéticos, a la exposición al riesgo ambiental que representa el ámbito urbano³², haciendo poco probable la correlación gen-ambiente.

Se ha evidenciado que el impacto ambiental en el individuo específicamente durante su infancia incrementa el riesgo de presentar psicopatología. Este impacto ambiental incluye los efectos del ambiente en el desarrollo funcional de los circuitos cerebrales adultos, en la función neurotransmisora y neuroendocrina, en los patrones de interacciones interpersonales que pueden determinar riesgo para futura psicopatología, y en el procesado cognitivo y afectivo. Existen muchas hipótesis por demostrar¹⁰ al respecto en un futuro próximo.

Debido a la existencia de importantes variaciones geográficas, temporales, étnicas y de otras variables demográficas se ha apuntado que los factores ambientales juegan un papel importante en la incidencia de esquizofrenia^{33, 34}. Existe una marcada variabilidad en las respuestas individuales a los factores de riesgo ambiental, desde una vulnerabilidad obvia a una resiliencia extrema. Esta heterogeneidad se ha estudiado en muchos estudios gen-ambiente, donde se han usado medidas indirectas del riesgo genético, que permiten un estudio de interacciones gen-gen.

Se han llevado a cabo estudios familiares de gemelos e hijos adoptivos que proveen una fuerte pero inespecífica evidencia del papel de factores genéticos y ambientales en la etiología de la esquizofrenia³⁵. Ambos tipos de estudios han demostrado una heredabilidad de moderada a elevada para la esquizofrenia, pero incluso para gemelos monocigotos muestran sólo un 50% de concordancia, subrayando la probabilidad de la influencia ambiental y el sinergismo gen-ambiente para producir síntomas psicóticos y trastorno⁷.

Cartel et al³⁶ realizaron un estudio longitudinal de seguimiento durante 25 años donde compararon 212 hijos de mujeres con esquizofrenia con 99 hijos de familias controles, identificando pocos casos de psicosis en aquellas familias sin historia de esquizofrenia, pero en aquellas familias con historia familiar de psicosis se evidenció un fuerte efecto ambiental. Tienari et al³⁷ obtuvieron resultados concordantes con los anteriores. Ellos compararon 145 hijos adoptivos de madres con historia de psicosis con 158 controles sanos, midiendo factores ambientales y obteniendo fuerte efecto para aquellos con predisposición biológica (OR 10), que estaban ausentes en aquellos con bajo riesgo genético (OR 1).

Estos hallazgos han conducido al estudio de "fenotipos de propensión psicométrica a la psicosis"³⁸ en la población general, realizándose mediciones de su expresión subclínica. Se apunta que estos fenotipos podrían corresponder a la representación del riesgo genético para el trastorno psicótico. Se sugiere que podrían ser usados como una representación del factor "gen" en los estudios gen-ambiente.

Algunos autores han avalado esta hipótesis. Vollema et al³⁹ reportaron que puntuaciones en la dimensión positiva del cuestionario autoadministrado de esquizotípia en familiares de pacientes con trastorno psicótico correspondía a riesgo genético de psicosis. También Fanous et al⁴⁰ demostraron que la entrevista basada en síntomas positivos y negativos en esquizofrenia predecía su equivalencia en dimensiones sintomáticas subclínicas en familiares sin diagnóstico de psicosis, implicando un continuum etiológico entre los fenotipos psicóticos clínicos y subclínicos.

Un mayor índice de trastornos psicóticos en niños y adolescentes que crecen en un ambiente urbano han sido ampliamente replicado⁴¹. La urbanicidad es un representante de los factores ambientales que puede contribuir a aumentar en un 20-30% la incidencia de trastornos psicóticos en algunos

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

países⁴².

Por esta razón la urbanicidad es un factor interesante a estudiar en el contexto de los estudios gen-ambiente.

Cuatro estudios en Holanda, Alemania, Israel y Dinamarca han intentado examinar las interacciones gen-ambiente usando diseños epidemiológicos y medidas indirectas de riesgo genético²⁵⁻²⁸. Todos los estudios encuentran evidencia para la interacción gen-urbanicidad.

El estudio danés, que analizaba efectos epigenéticos como la urbanicidad y educación, demostró que el aumento de riesgo asociado a urbanicidad del hermano mayor conllevaba a un aumento del riesgo de esquizofrenia en los siguientes hermanos, quienes habían nacido posteriormente en zonas rurales⁴³. Esta evidencia es compatible con la transmisión de una epimutación de la línea germinal asociada con la exposición urbana.

Respecto a la inmigración como factor de riesgo ambiental para el desarrollo de psicosis, algunos estudios gen-ambiente demuestran un elevado riesgo de psicosis en inmigrantes caribeños del Reino Unido comparado con la población general⁴⁴. Además estudios de familias afrocaribeñas del Reino Unido han demostrado un elevado riesgo de esquizofrenia en los hermanos jóvenes de pacientes afrocaribeños (15,9% comparado con un 1,8% en hermanos de pacientes caucásicos), mientras que los índices de esquizofrenia en pacientes afrocaribeños y caucásicos son similares (8,4 y 8,9%, respectivamente)⁴⁵.

Aspectos prácticos en la elaboración de estudios gen-ambiente.

El tamaño muestral de los estudios gen-ambiente variará en función del diseño utilizado. En estudios caso-control se requerirán muestras muy grandes ya que el efecto genético esperado es pequeño. En estudios de cohortes prospectivas se requerirán también muestras grandes cuando el factor de riesgo ambiental y/o trastorno a medir ocurra a baja frecuencia.

Pero muestras grandes pueden ser reducidas, con el objetivo de reducir costes, realizando mediciones de alta calidad de factores de riesgo ambientales, especialmente cuando estas medidas se repiten con el tiempo⁴⁶. Otro método para reducir el tamaño muestral puede ser a través de la selección de grupos de exposición extrema⁴⁷.

Para vislumbrar los recorridos comunes entre genes y ambiente en el sinergismo biológico, se han propuesto un amplio rango de enfoques utilizando fenotipos intermedios (o endofenotipos). Algunos han focalizado en fenotipos de sistemas neurales⁴⁸⁻⁵⁰, cognición⁵¹⁻⁵⁵, neuroanatomía⁵⁶⁻⁵⁸, atribución de saliencia^{59, 60}, respuesta al tratamiento⁶¹, medidas de curso y evolución⁶², expresión psicosis subclínica⁶³⁻⁶⁵, síntomas neurológicos⁶⁶ y fenotipos cerebrales dinámicos en grupos de inicio precoz⁶⁷.

Así pues, el interés actual se ha dirigido hacia el estudio de la etiología de la esquizofrenia centrado en las interacciones gen-ambiente. La intervención directa sobre la genética no es posible, pero sí que sería posible la intervención sobre los factores ambientales implicados en las interacciones gen-ambiente que favorecen la aparición de los trastornos psicóticos.

Con el objetivo de introducir la prevención y tratamiento de los trastornos psicóticos de manera precoz, en Europa se ha creado la *European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gene Environment Interactions* (EU-GEI)⁸. Esta red intenta estudiar el desarrollo, severidad y curso de la esquizofrenia con el fin de identificar determinantes y sus interacciones que permitan indagar y conocer más profundamente las interacciones gen-ambiente.

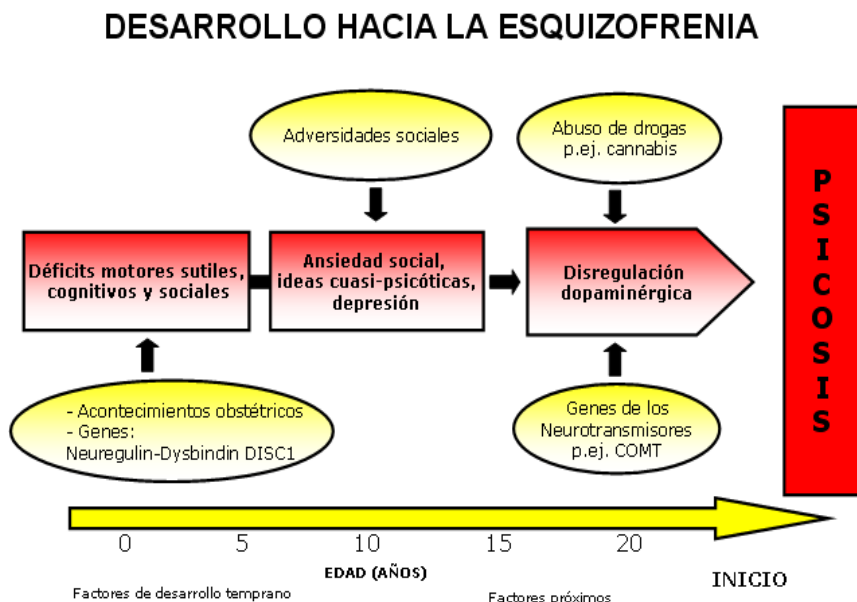
A nivel estatal se está siguiendo la misma línea de investigación focalizando en la interacción gen-ambiente. Actualmente está en marcha uno de los proyectos de mayor envergadura nacional (PEPs: Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos), financiado por el Instituto Carlos III a través del Fondo de investigación sanitaria. Se trata de un estudio coordinado caso-control multicéntrico prospectivo con un seguimiento a 2 años que incluirá una muestra de 300 pacientes y 300 controles de 7-35 años, con el objetivo de analizar

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

perfiles genotípicos implicados en la neurotransmisión, interrelacionar perfiles neuropsicológicos con diferentes variables clínicas, diagnósticas, de funcionamiento global y genéticas. También intentará identificar interacciones entre factores genéticos y ambientales que permitan predecir cambios estructurales y volúmenes cerebrales en los 2 primeros años desde el inicio del trastorno psicótico, determinar relación entre genes y farmacocinética/farmacodinámica y con respuesta y efectos secundarios del tratamiento.

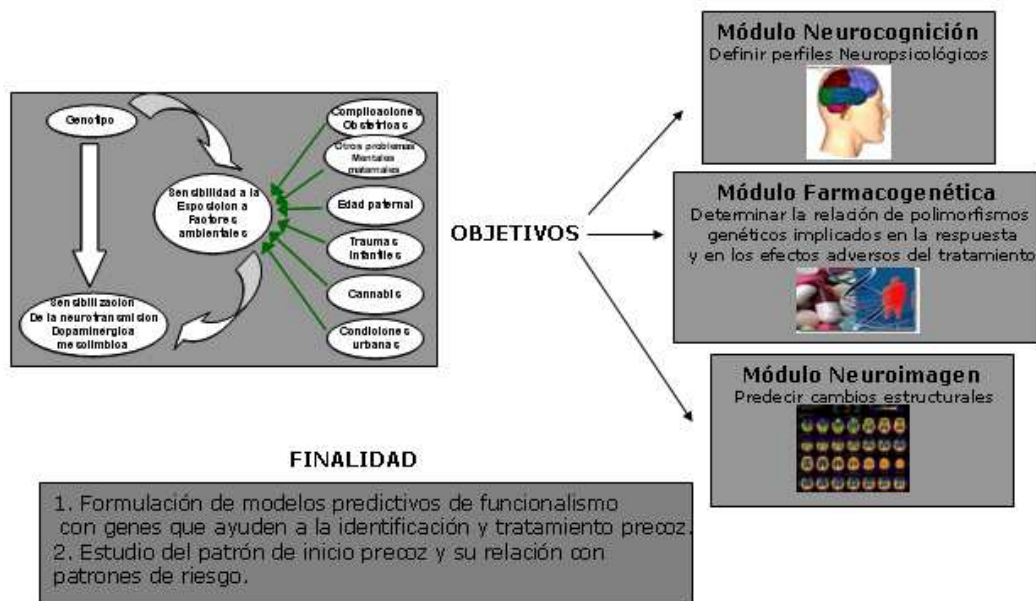
Este estudio puede implicar un gran avance en la elaboración de modelos predictivos de funcionalismo con genes, que ayuden a la identificación y tratamiento precoz de la patología. Además la inclusión de pacientes jóvenes, al inicio del trastorno psicótico, puede permitir el estudio del inicio del trastorno sin que se vea afectado en exceso por variables de confusión, como el tiempo de evolución o los efectos de la medicación antipsicótica. Por último, la inclusión de pacientes en edad infantil puede permitir el estudio del patrón de inicio precoz y su relación con factores de riesgo de esta patología cuando la aparición es muy temprana.

A continuación adjunto dos ilustraciones. La primera refleja los diferentes factores ambientales que están implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia⁶⁸ y como actúan a diferentes niveles. La segunda nos ilustra, de manera detallada, los objetivos del PEPs y los módulos involucrados en dicho estudio⁶⁹.



Marta Di Forti et al. Risk factors for schizophrenia - All roads lead to dopamine. European Neuropsychopharmacology, 2007.

INTERACCIÓN GENOTIPO-FENOTIPO Y AMBIENTE
 Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos



Conclusiones.

La evidencia actual nos demuestra que las exposiciones ambientales impactan en el riesgo para presentar trastorno psicótico, participando de manera sinérgica con los factores genéticos. Los efectos de los genes y el ambiente por separado son pequeños o inexistentes²³.

El enfoque gen-ambiente implica un descubrimiento para la genética. La estratificación de las muestras en función de la exposición al riesgo ambiental ayuda a identificar tanto nuevos genes susceptibles a estudio como a conocer mejor la transición a trastorno psicótico. A su vez, esto permitirá reducir el tamaño muestral requerido en los estudios de genética molecular²³.

The European Network of Schizophrenia Networks for the Study of Gen-Environment Interactions (EU-GEI)⁷ ha sugerido la importancia de un trabajo multidisciplinar, de disciplinas que hasta hace poco tiempo trabajaban de manera individual pero que se hace imprescindible para el estudio de las interacciones gen-ambiente.

Se debería motivar a epidemiólogos a que incorporaran mas medidas fisiológicas en sus estudios y que se dirigieran hacia modelos de interacción de las dos vías, incluyendo genes y ambiente, así como interacciones gen-gen y ambiente-ambiente⁸.

Se requerirá elaborar estudios futuros que profundicen en la naturaleza de los factores ambientales (exposición urbana, mecanismos psicológicos y neurobiológicos de la exposición ambiental) para desarrollar hipótesis racionales que permitan explicar la interacción gen-ambiente, la naturaleza de la variación genética y el mecanismo de las interacciones gen-ambiente²³.

Agradecimientos: Con el soporte del Comisionado para Universidades y Desarrollo de DIUE de la Generalitat de Catalunya. (2009SGR1295)

Bibliografía:

1. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* Jan 2005;10(1):40-68; image 45.
2. Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* Mar 2006;19(2):158-164.
3. Collier DA. Schizophrenia: the polygene princess and the pea. *Psychol Med* Dec 2008;38(12):1687-1691; discussion 1818-1620.
4. Sullivan PF. The dice are rolling for schizophrenia genetics. *Psychol Med* Dec 2008;38(12):1693-1696; discussion 1818-1620.
5. O'Donovan MC, Craddock N, Owen MJ. Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales. *Psychol Med* Dec 2008;38(12):1697-1699; discussion 1818-1620.
6. Crow TJ. The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes. *Psychol Med* Dec 2008;38(12):1681-1685.
7. van JO. Gene-environment interactions. . In: Murray RM, Jones PB, Susser E, Van Os J, Cannon M, eds Cambridge: Cambridge University Press 2003:235-254.
8. EU-GEI ENoSNftSoGEI. Schizophrenia aetiology: Do gene-environment interactions hold the key? . *Schizophr Bull* 2008;102:21-26.
9. Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* May 2008;118(5):1590-1605.
10. EU-GEI ENoSNftSoGEI. Schizophrenia aetiology: do gene-environment interactions hold the key? *Schizophrenia Research* April 25, 2008 2008;8:170-179.
11. Levinson DF. Meta-analysis in psychiatric genetics. *Curr Psychiatry Rep* Apr 2005;7(2):143-151.
12. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* Jul 2008;40(7):827-834.
13. McQueen MB, Devlin B, Faraone SV, et al. Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q. *Am J Hum Genet* Oct 2005;77(4):582-595.
14. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* Jul 2003;73(1):34-48.
15. Trikalinos TA, Karvouni A, Zintzaras E, Ylisaukko-oja T, Peltonen L, Jarvela I, Ioannidis JP. A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders. *Mol Psychiatry* Jan 2006;11(1):29-36.
16. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* Sep 11 2008;455(7210):232-236.
17. Stone JL ODM, Gurling H, Kirov GK, Blackwood DH, Corvin A, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Lichtenstein P, McQuillin A, Pato CN, Ruderfer DM, Owen MJ, St Clair D, Sullivan PF, Sklar P, Purcell SM, Stone JL, Ruderfer DM, Korn J, Kirov GK, Macgregor S, McQuillin A, Morris DW, O'Dushlaine CT, Daly MJ, Visscher PM, Holmans PA, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P, Purcell SM, Gurling H, Corvin A, Blackwood DH, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Kirov GK, Lichtenstein P, McQuillin A, O'Donovan MC, Owen MJ, Pato CN, Purcell SM, Scolnick EM, St Clair D, Stone JL, Sullivan PF, Sklar P, O'Donovan MC, Kirov GK, Craddock NJ, Holmans PA, Williams NM, Georgieva L, Nikolov I, Norton N, Williams H, Toncheva D, Milanova V, Owen MJ, Hultman CM, Lichtenstein P, Thelander EF, Sullivan P, Morris DW, O'Dushlaine CT, Kenny E, Waddington JL, Gill M, Corvin A, McQuillin A, Choudhury K, Datta S, Pimm J, Thirumalai S, Puri V, Krasucki R, Lawrence J, Queded D, Bass N, Curtis D, Gurling H, Crombie C, Fraser G, Kwan SL, Walker N, St Clair D, Blackwood DH, Muir WJ, McGhee KA, Pickard B, Malloy P, Maclean AW, Van Beck M, Visscher PM, Macgregor S, Pato MT, Medeiros H, Middleton F, Carvalho C, Morley C, Fanous A, Conti D, Knowles JA, Ferreira CP, Macedo A, Azevedo MH, Pato CN, Stone JL, Ruderfer DM, Korn J, McCarroll SA, Daly M, Purcell SM, Sklar P, Purcell SM, Stone JL, Chambert K, Ruderfer DM, Korn J, McCarroll SA, Gates C, Daly MJ, Scolnick EM, Sklar P. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* Sep 11 2008;455(7210):237-241.

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

18. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* Oct 1999;56(10):940-945.
19. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, et al. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry* Apr 2008;165(4):497-506.
20. Lafuente A. Bases genéticas de la esquizofrenia. *JANO* 2009(1722):25-31.
21. Motulsky A. Ecogenetics: genetic variation in susceptibility to environment agents. *Human Genetics* 1977:375-385.
22. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* Aug 22 2009;374(9690):635-645.
23. van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* Nov 2008;34(6):1066-1082.
24. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* Mar-Apr 2006;47(3-4):226-261.
25. van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry* Mar 2003;160(3):477-482.
26. van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry* Dec 2004;161(12):2312-2314.
27. Spauwen J, Krabbendam L, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Evidence that the outcome of developmental expression of psychosis is worse for adolescents growing up in an urban environment. *Psychol Med* Mar 2006;36(3):407-415.
28. Weiser M, van Os J, Reichenberg A, et al. Social and cognitive functioning, urbanicity and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* Oct 2007;191:320-324.
29. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* Mar 2002;5(3):267-271.
30. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Martin NG. Choice of residential location: chance, family influences, or genes? *Twin Res Hum Genet* Feb 2005;8(1):22-26.
31. Willemsen G, Posthuma D, Boomsma DI. Environmental factors determine where the Dutch live: results from the Netherlands twin register. *Twin Res Hum Genet* Aug 2005;8(4):312-317.
32. van Os J. Commentary on residential location papers by Whitfield et al. (2005) and Willemsen et al. (2005). *Twin Res Hum Genet* Aug 2005;8(4):318-319.
33. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* Apr 28 2004;2:13.
34. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, et al. Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. *Arch Gen Psychiatry* Mar 2006;63(3):250-258.
35. Gottesman, II, Shields J. A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr Bull* 1976;2(3):360-401.
36. Carter JW, Schulsinger F, Parnas J, Cannon T, Mednick SA. A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2002;28(4):649-682.
37. Tienari P, Wynne LC, Sorri A, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry* Mar 2004;184:216-222.
38. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res* Sep 29 2000;45(1-2):11-20.
39. Vollema MG, Sitskoorn MM, Appels MC, Kahn RS. Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* Mar 1 2002;54(1-2):39-45.
40. Fanous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry* Jul 2001;58(7):669-673.
41. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* Oct 2005;31(4):795-799.
42. van Os J. Does the urban environment cause psychosis? *Br J Psychiatry* Apr 2004;184:287-

- 288.
43. Pedersen CB, Mortensen PB. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *Am J Epidemiol* Jun 1 2006;163(11):971-978.
 44. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* Jan 2005;162(1):12-24.
 45. Sugarman PA, Craufurd D. Schizophrenia in the Afro-Caribbean community. *Br J Psychiatry* Apr 1994;164(4):474-480.
 46. Wong MY, Day NE, Luan JA, Chan KP, Wareham NJ. The detection of gene-environment interaction for continuous traits: should we deal with measurement error by bigger studies or better measurement? *Int J Epidemiol* Feb 2003;32(1):51-57.
 47. Boks MP, Schipper M, Schubart CD, Sommer IE, Kahn RS, Ophoff RA. Investigating gene environment interaction in complex diseases: increasing power by selective sampling for environmental exposure. *Int J Epidemiol* Dec 2007;36(6):1363-1369.
 48. Meyer-Lindenberg A, Nichols T, Callicott JH, et al. Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol Psychiatry* Sep 2006;11(9):867-877, 797.
 49. Murray GK CP, Clark L, et al. . How dopamine dysregulation leads to psychotic symptoms? Abnormal mesolimbic and mesostriatal prediction error signalling in psychosis. *Mol Psychiatry* 2008;13:239.
 50. Barkus E, Stirling J, Hopkins R, McKie S, Lewis S. Cognitive and neural processes in non-clinical auditory hallucinations. *Br J Psychiatry Suppl* Dec 2007;51:s76-81.
 51. Filbey FM, Touloupoulou T, Morris RG, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Murray RM. Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Res* Apr 2008;101(1-3):169-175.
 52. Touloupoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F, Hua-Hall M, Ettinger U, Sham P, Murray R. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry* Dec 2007;64(12):1348-1355.
 53. Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* May 2007;12(5):502-509.
 54. Bombin I, Arango C, Mayoral M, et al. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Sep 5 2008;147B(6):873-879.
 55. Barnett JH, Heron J, Ring SM, Golding J, Goldman D, Xu K, Jones PB. Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *Am J Psychiatry* Jan 2007;164(1):142-149.
 56. van Haren NE, Bakker SC, Kahn RS. Genes and structural brain imaging in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* Mar 2008;21(2):161-167.
 57. Boos HB, Aleman A, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn RS. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* Mar 2007;64(3):297-304.
 58. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, Hofman P, Bullmore E, van Os J. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry. *Psychiatry Res* Apr 1 2003;122(3):153-167.
 59. Jensen J, Willeit M, Zipursky RB, Savina I, Smith AJ, Menon M, Crawley AP, Kapur S. The formation of abnormal associations in schizophrenia: neural and behavioral evidence. *Neuropsychopharmacology* Feb 2008;33(3):473-479.
 60. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* Jan 2003;160(1):13-23.
 61. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* Aug 2007;12(8):707-747.
 62. Verdoux H, van Os J, Sham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R. Does familiarity predispose to both emergence and persistence of psychosis? A follow-up study. *Br J Psychiatry* May 1996;168(5):620-626.
 63. Stefanis NC, Van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, Stefanis CN. Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy

LA INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE. AVANZANDO HACIA EL FUTURO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

- but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry* Oct 1 2004;56(7):510-515.
64. Schurhoff F, Szoke A, Meary A, Bellivier F, Rouillon F, Pauls D, Leboyer M. Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees. *Am J Psychiatry* Jul 2003;160(7):1313-1319.
 65. Schurhoff F, Szoke A, Chevalier F, Roy I, Meary A, Bellivier F, Giros B, Leboyer M. Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Jan 5 2007;144B(1):64-68.
 66. Zinkstok J, van Nimwegen L, van Amelsvoort T, de Haan L, Yusuf MA, Baas F, Linszen D. Catechol-O-methyltransferase gene and obsessive-compulsive symptoms in patients with recent-onset schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res* Jan 15 2008;157(1-3):1-8.
 67. Arango C, Moreno C, Martinez S, et al. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull* Mar 2008;34(2):341-353.
 68. Fortier G, Pronost S, Miszczak F, et al. Identification of equid herpesvirus-5 in respiratory liquids: a retrospective study of 785 samples taken in 2006-2007. *Vet J* Nov 2009;182(2):346-348.
 69. PEPs: Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos. Instituto Carlos III. Miguel Bernardo. 2009-2011.