



## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

## **ABOUT THE ETIOLOGY OF SCHIZOPHRENIA: GENES AND ENVIRONMENT**

Dr. Segundo Mesa Castillo

Hospital Psiquiátrico de la Habana

[segundo@infomed.sld.cu](mailto:segundo@infomed.sld.cu)

Esquizofrenia. Genes. Medio ambiente. Teoría infecciosa. Hipótesis del neurodesarrollo. Programación fetal.

Schizophrenia. Genes. Environment. Infectious theory. Neurodevelopment hypothesis. Fetal programation.

### **RESUMEN**

Se hace una revisión de la evolución del pensamiento científico en relación a la etiología de la esquizofrenia, destacándose los estudios sobre la interacción de la genética y el medio ambiente en la aparición de esta enfermedad. Se destaca la influencia del desarrollo tecnológico en la investigación de la etiología de las enfermedades mentales así como la importancia del estudio prenatal de la esquizofrenia. Se analiza la teoría infecciosa de esta enfermedad y la programación fetal a nivel celular y molecular. Se señala la importancia de la prevención de la enfermedad a través de investigaciones dirigidas en la etapa prenatal y en consecuencia a las medidas necesarias para evitar su aparición posterior.

### **ABSTRACT**

A revision of the evolution of the scientific thought in relation to the etiology of schizophrenia is made, standing out the studies on the interaction of genes and the environment in the appearing of this disease. The influence of the technological development in the investigation of the etiology of the mental illnesses and the importance of the prenatal study of schizophrenia are pointed out. The infectious theory of this disease and the fetal programming are analyzed at cell and molecular level. The importance of the disease prevention through investigations directed to the prenatal stage is indicated and in consequence to the necessary measures to avoid its later appearing.

# **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

## **INTRODUCCIÓN**

Son numerosos los estudios y las teorías e hipótesis establecidas sobre la etiología de la esquizofrenia. Entre ellas la hipótesis del neurodesarrollo se considera en estos momentos como la más consistente. Esta hipótesis señala que la historia familiar y el factor ambiental prenatal son los factores de riesgo mejor establecidos de padecer esquizofrenia de manera que poco a poco nuevas evidencias van completando las piezas de este rompecabezas. Los expertos ahora concuerdan que la esquizofrenia se desarrolla como resultado de una interrelación entre una predisposición biológica, por ejemplo, la herencia de determinados genes y el tipo de medio ambiente a la que la persona está expuesta en el período prenatal. Estas dos líneas de investigación están convergiendo: la afectación del cerebro en desarrollo se sabe ahora que es el resultado de una predisposición genética y de un agresor ambiental durante etapas tempranas del desarrollo, durante el segundo trimestre de embarazo específicamente, lo que da lugar a alteraciones estructurales del cerebro, alteraciones en el dermatoglifo y otras anomalías físicas y neurológicas, que hace que una persona susceptible desarrolle esquizofrenia. Otros factores medio ambientales pueden actuar sobre el cerebro posteriormente durante la niñez temprana o en la adolescencia, y de este modo aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia o pueden atenuar la expresión de defectos genéticos o del neurodesarrollo y disminuir el riesgo de esquizofrenia [1,2]. De este modo las investigaciones científicas recientes sobre las causas de la esquizofrenia sugieren cada vez más que es posible prevenir muchos casos de esquizofrenia a través de acciones durante el embarazo, así como acciones durante la niñez temprana y posteriormente. Tales medidas preventivas pueden ser especialmente importantes en personas que se sabe tienen una historia familiar de la enfermedad u otro tipo de enfermedad mental seria como depresión, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, etc. [3,4]. No cabe duda que un componente genético para la esquizofrenia- aquellas personas que tienen un pariente cercano con historia de este trastorno u otra enfermedad psiquiátrica, por ejemplo, un trastorno esquizo-afectivo, bipolar, depresión profunda, etc., tienen un mayor riesgo, significativamente incrementado de desarrollar esquizofrenia sobre la población en general. Sin embargo, aunque la etiología genética relaciona la enfermedad con factores genéticos, aproximadamente el 60% de los pacientes esquizofrénicos carecen de historia familiar del trastorno [5]. Por otra parte, los estudios de gemelos han mostrado que la simple transmisión genética está lejos de explicar la realidad, si un gemelo idéntico tiene esquizofrenia, el riesgo para el otro gemelo (que tiene exactamente los mismos genes que su hermano/a) es solamente alrededor del 50%. Esto indica un fenómeno complejo de genética y medio ambiente en lugar de un fenómeno simple de presencia de múltiples genes en una persona que automáticamente transmita un determinado riesgo de desarrollar esquizofrenia. En este sentido a pesar de la gran cantidad de investigación en los laboratorios de genética no se ha relacionado la esquizofrenia con un solo gen que tenga un mayor efecto en distintas poblaciones. Aunque diversos genes se han asociado con la esquizofrenia en estudios de familias de casos y controles, en muchos no se ha encontrado que sean operantes en distintas poblaciones. Los genes que se han asociado con la esquizofrenia en una forma consistente en distintos estudios tienen relativamente una baja

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

proporción de probabilidades, generalmente en el rango de 1.1—1.5. Aquellos estudios que reportan elevados niveles de probabilidades no se han podido reproducir en estudios subsecuentes realizados en otras poblaciones. Una comprensión mejor de la estructura del haplotipo humano ha también sugerido que la solidez de algunos reportes previos de asociación se han sobreestimado debido a una clasificación inapropiada del haplotipo. Además, muchos de los genes que se han asociado con la esquizofrenia tienen asociaciones similares con otros trastornos psiquiátricos tales como el trastorno bipolar y la depresión unipolar [6] La mayor parte de los estudios publicados de asociaciones genéticas a través de los fenotipos han resultado en hallazgos falsos positivos perpetuados en publicaciones pero no replicados en estudios sistemáticos en gran escala [7]. Éstas y otras evidencias acumuladas indican que la teoría genética por sí sola no explica el origen de la enfermedad. Así como los científicos hemos estimado como lo natural y lo ambiental influye en la personalidad, la inteligencia, la salud o la enfermedad y en otros rasgos, también hemos asumido que cada uno de estos dos factores contribuye en determinado porcentaje en estos caracteres y en la aparición de enfermedades como la esquizofrenia. Es posible que la inteligencia se relacione en un 55% con los genes y con un 45% con el medio ambiente. Pero cada vez es más evidente que estos rasgos no tienen esa cuantía y determinados genes solo se expresan cuando una persona se expone a un medio ambiente específico. En vez de considerar que la naturaleza o sea los genes y la crianza o sea el medio ambiente actúan en forma fraccionada que determinan los rasgos o caracteres en una u otra dirección, los nuevos estudios muestran que el potencial innato que llamamos naturaleza se hace realidad solo cuando es expuesto a un determinado tipo de crianza o medio ambiente. Un gen por ejemplo contribuiría en un 0% en la expresión de un determinado rasgo o una enfermedad si no se cultiva en un medio ambiente que permita expresarse y el medio ambiente contribuiría en un 0% si le falta el gen que permita su influencia. Pero si ambos, el gen y el medio ambiente están presentes sería entonces como si cada uno contribuiría en un 100%. Es así, conforme a las evidencias acumuladas hasta el presente, que esta interacción genes medioambiente se produce en la esquizofrenia en un período relativamente corto de tiempo, a finales del primer trimestre de embarazo y comienzos del segundo trimestre. Es en este momento, entre otros aspectos, que se produce la migración neuronal a la corteza cerebral, este hecho y el crecimiento prenatal de las vías axonales es ampliamente aceptado hoy en la literatura [8,9]. De modo que es evidente que este momento de desafío es el momento crítico para la evolución posterior, que impacta en el proceso del neurodesarrollo de las diferentes regiones del cerebro y por lo tanto en los mecanismos subyacentes: el sistema de neurotransmisión, la formación de las sinapsis, la génesis neuronal y glial entre otros aspectos [10,11].

# **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

## **DESARROLLO**

### **Origen prenatal de la esquizofrenia**

Con el descubrimiento de los gérmenes en el siglo XIX gracias al desarrollo de la microscopía óptica se comienza a pensar en la influencia del medio ambiente en la etiología de las enfermedades. Así surgen figuras importantes como Koch, Finlay, Pasteur entre otros destacados científicos que van encontrado agentes productores de enfermedades asociados a condiciones medioambientales. Por otra parte se produce un desarrollo en la genética que se inicia también en el mismo siglo. Estos estudios, genética y medio ambiente influyen de manera decisiva en la era moderna en el estudio de como los genes y los microbios interactúan. Un ejemplo de ello encontramos en 1948 con la observación por Haldane [12] de que los genes de la siclemia ofrecían protección contra la malaria, sin lugar a dudas explicó la persistencia de este gen en las personas que viven en aéreas endémicas de malaria. Más recientemente, la observación de que la respuesta a la infección por el VIH es diferente en los individuos infestados ha llevado al descubrimiento de un número de genes asociados a la variación en la respuesta a la infección por retrovirus. Hay muchas enfermedades infecciosas adicionales para las que un componente genético se ha encontrado en diferentes estudios: infecciones causadas por el *Micobacterium T*, el *M Leprae*, las hepatitis por virus B y C, el cólera, el *Helicobacter pylori*, el norovirus y el *Leishmania donovani*, además los genes son importantes en diferentes enfermedades que incluyen múltiples organismos como sepsis bacterianas y otitis media [13,14]. De modo semejante en relación a la esquizofrenia es cada vez más evidente que portar los genes asociados a la esquizofrenia es sólo un punto de partida. Como hemos referido anteriormente, si la persona es portadora, pero no ha estado expuesta a los factores ambientales contribuyentes o "disparadores" para la esquizofrenia -las evidencias indican que la persona nunca padecerá de esquizofrenia- de modo que la probabilidad parece incrementarse si la persona estuvo expuesta en el período prenatal a determinados factores ambientales (de modo que a mayor exposición a los factores ambientales es mayor el riesgo) y como consecuencia el resultado es el padecimiento de la enfermedad [1,2].

Ante todo -es importante comprender que cuando los investigadores en esquizofrenia hablamos acerca de "medio ambiente" tenemos una definición más amplia que básicamente incluye otro concepto que "genes" o factores genéticos. De modo general una persona piensa de su "medio ambiente" como su casa, su vecindario -los científicos tratando de comprender los factores que influyen el desarrollo de la esquizofrenia, definimos el concepto de medio ambiente que incluye cualquier aspecto desde lo social, nutricional, hormonal, químico, infeccioso, etc., dentro del útero de la madre durante el embarazo, hasta la dinámica social y el estrés que una persona experimenta, o el uso de drogas, la educación, la exposición a infecciones, el uso de vitaminas y más aspectos hasta la muerte. De manera que, cuando vemos la palabra "medio ambiente" cuando hablamos de la causa de la esquizofrenia -otra forma de pensar es "todo aparte de genes". Es básicamente lo mismo cuando hablamos de "naturaleza y crianza" cuando decimos "genes vs. medio ambiente". De este modo, el

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

medio ambiente puede ser definido como los agentes sociales, psicológicos, tóxicos, infecciosos y de distinta naturaleza a los que la persona puede estar expuesta desde la etapa intrauterina hasta la muerte. Hay una clara evidencia que confirma el rol tanto de la exposición al medio ambiente y la variabilidad genotípica como factores esenciales en el fenotipo observado de cualquier proceso de desarrollo. En la investigación de la causa de la esquizofrenia se necesita indagar tanto a nivel experimental como clínico con el objetivo de explorar y conocer el llamado exposoma (exposición ambiental) [3,4]. Un tema recurrente es que la investigación del período prenatal es fundamental en esta enfermedad.

Tenemos relativamente pocos conocimientos del momento de exposición al agresor ambiental dentro de este período y cómo puede impactar en los tejidos y órganos en desarrollo. Un mejor conocimiento de este momento ayudaría a elucidar los mecanismos biológicos y localizar con exactitud el momento crítico para la prevención y las políticas de intervención [15,16]. Además como un rápido desarrollo continúa después del nacimiento, no todas las intervenciones efectivas deben ser confinadas al período prenatal. Justamente como en el período "intrauterino/muerte" la causa de la esquizofrenia está asociada a un agresor temprano esto no implica que sea irreversible. Nuestra conducta en el período que sigue puede mitigar o acentuar el impacto de una exposición ambiental prenatal dada. Considerar esta dimensión a largo plazo no es sencillo, dado el lapso de tiempo que media entre el período prenatal y la aparición de la enfermedad varios años después, pero es absolutamente esencial y puede ser la clave para comprender enfermedades que hoy son consideradas enfermedades de adultos, que pueden tener su inicio en una etapa anterior, prenatal o aún antes de la concepción, potencialmente en generaciones anteriores. De lo expuesto es de gran importancia la investigación en el período prenatal en madres en riesgo de tener una descendencia con esquizofrenia. Desafortunadamente el cerebro humano no está expuesto directamente a la investigación en esta etapa de la vida. Hemos tenido la oportunidad única de hacer un estudio con microscopía electrónica del cerebro en fetos de madres esquizofrénicas. El único en el mundo hasta donde hemos conocido después de consultar los centros informáticos de diversas universidades, bibliotecas y buscadores en temas de salud a nivel mundial [17]. Es la primera evidencia directa de infección por el virus herpes simplex hominis tipo 1 en el cerebro de fetos de madres esquizofrénicas en alto riesgo de padecer la enfermedad [18].

### **La teoría infecciosa**

La teoría infecciosa en la etiología de las psicosis, ya prominente a principios del siglo XX ha recibido recientemente un renovado interés científico [14]. Cada vez hay más evidencias que la esquizofrenia y los trastornos bipolares son enfermedades complejas en las que una predisposición genética interactúa con uno o más agentes medioambientales en el período prenatal. Las infecciones de aparición temprana son consistentes con las teorías del neurodesarrollo y la teoría genética para la psicosis. La identificación de un agente infeccioso específico asociado con la etiopatogénesis de la esquizofrenia puede conducir a nuevos métodos para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

enfermedad. En ello ha influido el desarrollo tecnológico de forma significativa. Este factor junto al desarrollo socio-económico y el tipo de ideología imperante han sido elementos claves en el conocimiento humano de las enfermedades. La importancia del desarrollo tecnológico como expresara sabiamente Francis Bacon en 1620 en su *Novu Organum*: "No elimino la autoridad de los sentidos, sino que los proveo de ayuda", ha permitido conocer el medio ambiente en una dimensión mucho mayor, a nivel microscópico y ultramicroscópico, a nivel celular y molecular.

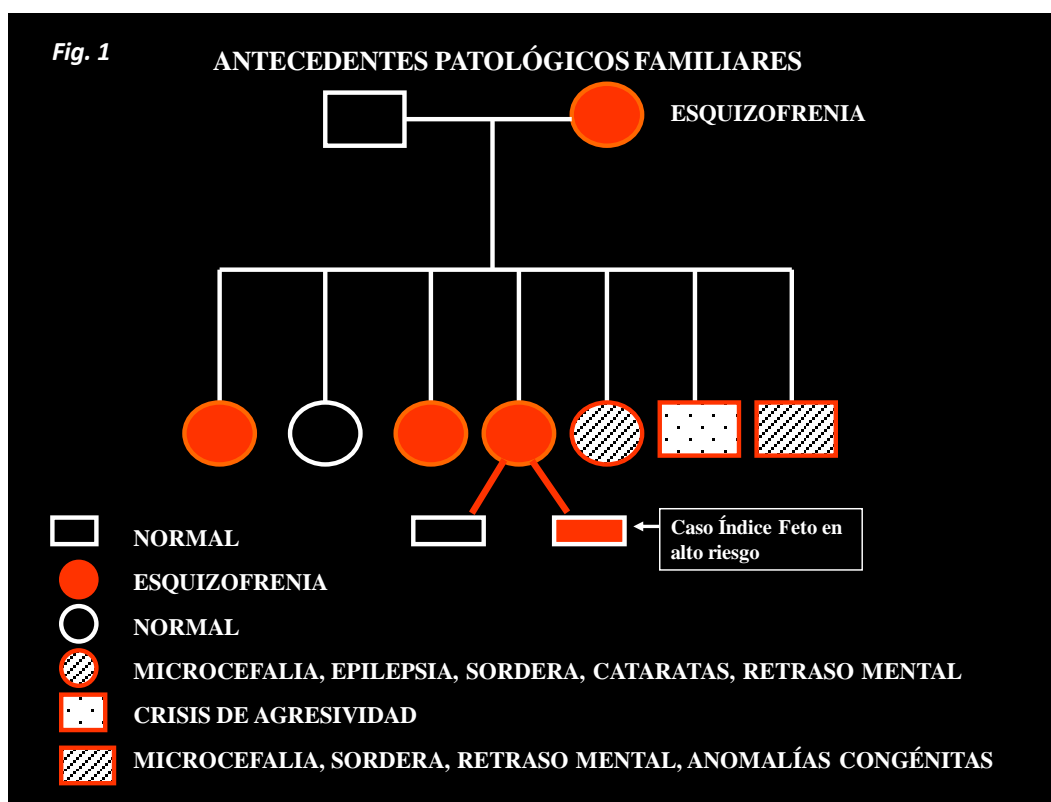
Con el descubrimiento del microscopio óptico por Robert Hooke y su aplicación posterior en el siglo XIX por Antoni van Leeuwenhoek se produce el desarrollo de la histología y la anatomía patológica así como se descubre el mundo de los gérmenes. Esto permitió demostrar la etiología infecciosa de muchas enfermedades y sospechar su relación con las enfermedades mentales. La idea de que agentes microbianos podían causar trastornos psicóticos tiene una historia sorprendentemente larga. Como la teoría de los gérmenes causantes de enfermedades se estableció a finales del siglo XIX, diversos investigadores europeos teorizaron que las bacterias podían estar relacionadas etiológicamente con la demencia precoz u otros trastornos psiquiátricos. Se especuló entonces que las bacterias podían no infectar directamente el cerebro sino más bien podían localizarse en el intestino o en otros órganos y por un proceso de autointoxicación afectar el cerebro mediante la secreción de toxinas. Uno de los primeros entusiastas de esta teoría fue Emil Kraepelin, quien en la edición de 1896 de la *Psychiatrie* expresó que la demencia precoz era "un proceso mórbido tangible del cerebro" causado por "una autointoxicación cuyas inmediatas causas residían en alguna parte del cuerpo" [14]; Kraepelin creía que en los órganos sexuales estaba el sitio más probable de la infección [19]. También señaló en relación al posible agente infeccioso que "la predisposición hereditaria pasa a un segundo término y es vencida por el elemento infeccioso, causa de la destrucción activa de las neuronas llegadas al término de su crecimiento. En realidad tale conceptos no son, en manera alguna incompatibles, y es probable en el porvenir la ciencia mental conciliará ambas hipótesis, en una síntesis final que ya podemos prever". Por su parte Morel en su *Tratado de Enfermedades Mentales* publicado en 1860 expreso: "Lejos de ser accidental la demencia de los adolescentes debemos considerarla como constitucional...Ese atraso prematuro de las facultades se presenta en los hijos de alienados y no es en definitiva sino último término de una evolución fatal de que el enfermo llevaba el germen al nacimiento" [20]. En este sentido hablaba ya del origen prenatal de la enfermedad. El hecho de que la psicosis se asociaba a enfermedades bacterianas conocidas como la fiebre tifoidea, la tuberculosis y la difteria contribuyó a la teoría infecciosa de su etiología. En una revisión en 1904 se concluyó que aunque "la insania que sigue a las infecciones generalmente es de corta duración, en unos pocos casos su duración puede ser de varios meses o años"[21]. La teoría de la autointoxicación cayó en descrédito después de los intentos de distintos investigadores en remover el posible foco infeccioso en distintos órganos con frecuentes trágicos resultados [22,23]. En los años siguientes se descubrió una espiroqueta como causa de la sífilis y durante la Primera Guerra Mundial, las teorías infecciosas ya habían asociado la teoría genética y endocrina como las teorías predominantes en la investigación psiquiátrica. Así la atención se desvió a los virus después de observarse que las infecciones con el virus de la influenza causaban psicosis en algunas personas [24]. Estos casos fueron estudiados

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

extensivamente por Karl Menninger después de la pandemia de influenza de 1918-1919. Después de observar muchos casos, Menninger [25] concluyó: "Estoy persuadido que la demencia precoz (esquizofrenia) es al menos en la mayor parte de los casos una somato-psicosis; *la manifestación psíquica de una encefalitis*. El carácter agudo o crónico, la naturaleza maligna o benigna de esta encefalitis quizás determine el grado de reversibilidad de la esquizofrenia". En los años recientes, las técnicas modernas de imagen han establecido que la esquizofrenia no está asociada en la mayor parte de los casos con una encefalitis aguda aunque permanece posible la idea de que sea una secuela o recurrencia de un episodio pasado de encefalitis. El interés en las teorías infecciosas de trastornos psiquiátricos disminuyó en los Estados Unidos y en Europa en la década de los años 1930 debido al predominio de las teorías freudianas, predominando las teorías psicogénicas en el origen de las enfermedades mentales. A ello contribuyó de forma significativa la falta de alteraciones específicas en las células nerviosas. La mayor parte de los estudios con microscopía óptica se habían concentrado en la corteza cerebral y en la región motora. No obstante, las investigaciones sobre agentes infecciosos en las enfermedades psiquiátricas continuaron esporádicamente, principalmente en Europa Oriental y en Rusia [26-28], pero después del comienzo de la Guerra Fría, estos estudios no fueron ampliamente conocidos en Occidente. En los años de 1970 en adelante hubo un renovado interés en los agentes infecciosos en Europa Occidental [29-31] y en los Estados Unidos [32,33] culminando en el año 1983 en la organización de un Simposio organizado por la Organización Mundial de la Salud denominado "Investigación sobre la Hipótesis Viral de Trastornos Mentales"[34]. Desde entonces, el interés en esta área de la investigación se ha incrementado a un ritmo constante. La mayor parte de los investigadores consideramos que la asociación exitosa entre los agentes infecciosos y las enfermedades como la esquizofrenia puede llevar a nuevos métodos para el tratamiento y la prevención de estos trastornos devastadores. En este sentido las investigaciones se han basado en la medición de anticuerpos específicos en las madres que participaron en estudios de cohorte prospectivos cuyos hijos estuvieron disponibles para su seguimiento. Se encontraron algunas diferencias en relación a anticuerpos específicos o marcadores inflamatorios asociados con el incremento de esquizofrenia. Algunas diferencias son temporales en su naturaleza; las infecciones perinatales con el virus de la rubeola se volvieron infrecuentes después de la década del 70 cuando la vacuna de la rubeola fue ampliamente disponible. Otras diferencias pueden estar relacionadas con las variadas frecuencias de infección en diferentes áreas geográficas y en diversos grupos étnicos o grupos raciales. En conjunto, estos estudios sostienen el concepto de que la exposición a un agente infeccioso durante el desarrollo fetal se asocia con un incremento en el riesgo de padecer esquizofrenia en el transcurso de la vida y que hay diferentes agentes infecciosos que se asocian con ese incremento de riesgo. Sin embargo estos estudios padecen de un número de limitaciones inherentes. Ante todo la mayor parte de los estudios son post-natales y los niveles de anticuerpos para los agentes infecciosos se afectan por un número de características demográficas que incluyen la edad, el sexo, la raza, el estado socio-económico y la localización geográfica. La asociación positiva en los estudios post-natales entre el nivel de anticuerpos y las enfermedades psiquiátricas señalado anteriormente contrasta con los estudios dirigidos a observar directamente la presencia de sus ácidos nucleicos en tejido post-mortem u otras muestras

## SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE

obtenidas de individuos con esquizofrenia. Tales estudios generalmente no han encontrado evidencia directa de agentes infecciosos o han encontrado una pequeña evidencia de infección que no difiere entre los casos y los controles. Estos pocos hallazgos post-natales sugieren que los agentes infecciosos han actuado antes del comienzo de los síntomas esquizofrénicos y que han completado su ciclo replicativo antes del completo establecimiento de la enfermedad. En 1925 se descubre el microscopio electrónico por Ernst August Friedrich Ruska y Max Knoll. Utilizando esta técnica de investigación comenzamos en 1977 nuestros estudios en la esquizofrenia mediante la observación directa de muestras del cerebro de adultos esquizofrénicos fallecidos, fetos de madres esquizofrénicas y animales inoculados intracerebralmente con líquido céfalo-raquídeo de pacientes esquizofrénicos. El hallazgo más importante de estos estudios fue la observación de partículas virales en estas tres experiencias que fueron identificadas como el virus herpes simplex hominis tipo 1, destacándose como hemos referido anteriormente el estudio de muestras del cerebro de fetos de madres esquizofrénicas cuyos embarazos fueron interrumpidos por razones médicas, teniendo la oportunidad de estudiar dos gemelos monocigóticos con fuertes antecedentes de esquizofrenia y de anomalías congénitas con retraso mental en varios miembros de la familia [35]. Fig. 1.



En el estudio meta-analítico publicado en el año 1995 en el Journal of Microbiology Revue con el título Virus, Esquizofrenia y Trastornos Bipolares [18], los autores señalaron: "Pruebas directas de una hipótesis viral en enfermedades mentales graves comenzaron en la década de los 50. Utilizando la tecnología que estaba entonces disponible, Morozov y sus colegas en la Unión Soviética señalaron haber visto microscópicamente "corpúsculos semejantes a virus" en el líquido céfalo-raquídeo y en las



## SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE

secreciones nasales de muchos pacientes con esquizofrenia. En Italia, Mastrogiovanni y Scarlato inocularon líquido céfalo raquídeo de pacientes con esquizofrenia en embriones de pollo y también señalaron haber visualizado "partículas semejantes a virus". Desde aquel momento, los únicos investigadores que han señalado haber encontrado partículas virales en pacientes con enfermedades mentales graves han sido *Mesa-Castillo y sus colegas en la Habana, Cuba*. Ellos han descrito estructuras encapsuladas intracitoplasmáticas similares al virus herpes procedentes de tejido cerebral postmortem fresco de pacientes con esquizofrenia y también de tejido cerebral de fetos abortados de madres con esquizofrenia" Fig. 2A, 2B, 2C.

### RESULTADOS DEL ESTUDIO CON MICROSCOPIA ELECTRÓNICA EN LA ESQUIZOFRENIA



**Fig. 2A** MUESTRA DE CEREBRO DE ESQUIZOFRÉNICO ADULTO FALLECIDO. Comparación de la partícula [flecha] con el virus herpes simplex hominis tipo 1 [HSV1]. Cortesía del Prof. Dennis Kunkel. A la derecha partícula marcada con anticuerpo anti-herpes simplex (anti-HSV1).

**Fig. 2B** MUESTRA DE CEREBRO DE FETO DE MADRE ESQUIZOFRÉNICA

**Fig. 2C** MUESTRA DE CEREBRO DE EMBRIÓN DE POLLO INOCULADO CON LCR DE PACIENTE ESQUIZOFRÉNICO, EN ESTE CASO DE MADRE ESQUIZOFRÉNICA CUYO FETO FUE ESTUDIADO Y SE ENCONTRARON PARTÍCULAS VIRALES QUE REACCIONARON EN FORMA SIMILAR AL ANTICUERPO ANTI-HERPES SIMPLEX HOMINIS TIPO 1

EN TODAS LAS FIGURAS LAS PARTÍCULAS SE ENCUENTRAN DENTRO DEL NÚCLEO DE NEURONAS DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO

Otro factor que ha obstaculizado la comprensión del papel de un agente infeccioso como factor etiológico en la esquizofrenia ha sido la falta de una armazón teleológica relacionada con la interrogante de cómo desde el punto de vista evolucionista, una infección con un agente microbiano pueda llevar a la alteración de conducta que es la característica predominante en la esquizofrenia. Sin embargo recientemente se ha reconocido que los agentes infecciosos pueden alterar la conducta del huésped en forma tal que permiten la sobrevivencia y reproducción del propio agente infeccioso. Tal es el caso de las llamadas enfermedades virales lentas del sistema nervioso, tanto las producidas por virus lentos convencionales como no convencionales.

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

Otro aspecto epidemiológico de la esquizofrenia es el hecho de que en esta enfermedad se observa una desproporción de nacimientos en los meses de invierno y la primavera [36-39]. Cerca de 200 estudios han confirmado esto, y de hecho, es, uno de los aspectos más replicados. Los artefactos estadísticos y los hábitos pro creacionales se han descartado, pero se han considerado otros aspectos como las diferencias estacionales, la intensidad de la luz solar, la temperatura, la frecuencia de lluvias, las complicaciones de los nacimientos, las toxinas y la nutrición junto a los agentes infecciosos. Si un agente infeccioso es responsable de la desproporción estacional de nacimientos en la esquizofrenia, debería ser aquel que está presente en todo el año pero que tiene una predominancia estacional. Ese agente infeccioso debería tener la característica de no modificar su incidencia a través de los años; este hecho descarta al virus de la influenza, por ejemplo, como un probable candidato y a favor del virus herpes por su distribución universal y aparición estacional. Otro aspecto importante a considerar es que el agente infeccioso que produce esta desproporción observada en los nacimientos, debe actuar durante el embarazo y no en el momento del nacimiento por no existir evidencias de infección postnatal en los estudios realizados y por todas las evidencias acumuladas del origen prenatal de la enfermedad. En este sentido se considera el nacimiento en determinada estación del año como un indicador dañino de poder que actúa durante la maduración fetal. Este hecho se añadiría a las evidencias que indican que un factor ambiental pudo disparar procesos patológicos que afectaron el neurodesarrollo, con el subsecuente riesgo de esquizofrenia. Los mecanismos exactos que causan el efecto de nacimientos desproporcionados no han sido identificados. Como se ha referido el nacimiento en determinada estación se relaciona con la exposición prenatal a diversos factores dañinos ambientales, que se sustenta en los estudios epidemiológicos, clínicos e imaginológicos que apoyan la hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia. Estas evidencias sugieren que la exposición a agresores ambientales durante la maduración fetal actúan en detrimento del proceso del neurodesarrollo del cerebro afectando la conducta durante la niñez y la adolescencia, lo que eventualmente lleva a un riesgo mayor de padecer esquizofrenia [40]. Algunos estudios han observado una dilatación de los ventrículos cerebrales en pacientes nacidos en los meses de invierno en relación a pacientes nacidos en otros meses del año [41]. El desarrollo anormal del cerebro puede comenzar al final del primer trimestre y a principios del segundo trimestre y producir los cambios patológicos consecuentes. Esto se evidencia por las irregularidades neuroanatómicas ya presentes al comienzo de la enfermedad tales como la dilatación ventricular y los cambios en las sustancias gris y blanca.

Hay evidencias de que las infecciones durante el período perinatal de la vida actúan como un factor de vulnerabilidad en la producción de citoquinas en un período posterior de la vida y que se relaciona con cambios en la cognición y en la conducta afectiva a lo largo del resto de la existencia. La asociación entre las infecciones y los trastornos neuropsiquiátricos como señalamos antes, tienen una larga historia, que comenzó tempranamente con la instauración de la teoría de los gérmenes en las enfermedades hasta la literatura médica actual, por ejemplo, en "la teoría infecciosa de la psicosis", un artículo de revisión por Yolken y Torrey en el año 2008, en la que se destaca la fuerte relación del neurodesarrollo en el origen específico de la psicopatología que es similar a la que se observa entre una infección prenatal y el padecimiento posterior de esquizofrenia. Tal asociación es posible que haya

## SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE

sido propuesta por primera vez por el psiquiatra Escoses Thomas Clouston en 1891 el que sugirió una asociación entre un componente del desarrollo y la "insania de la adolescencia" [42]. Este aspecto de la literatura ha sido recientemente revisado en forma extensiva [40]. En síntesis, el mecanismo por el cual una infección prenatal puede llevar a un trastorno psicopatológico, actuando en forma aislada o sobre un individuo genéticamente vulnerable, incluye una infección directa del feto en desarrollo con el consecuente daño en el neurodesarrollo, la producción de auto-anticuerpos por la madre que reaccionan contra el tejido nervioso del feto y específicamente en la producción anormal de citoquinas, las que forman parte de este complejo mecanismo [43] Fig. 3.

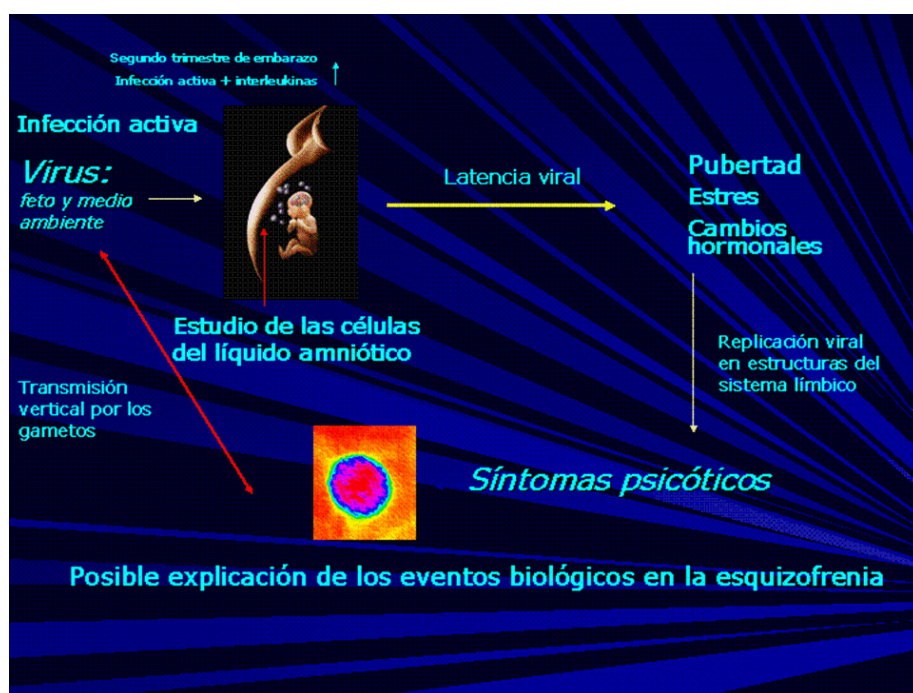


Fig. 3 Una posible explicación de los eventos biológicos en la esquizofrenia es la transmisión de la enfermedad a la descendencia a través de las células germinales. Éstas transmitirían la predisposición genética y el genoma viral en forma de provirus. Una vez en el útero las neuronas fetales serían el medio de cultivo idóneo para la replicación viral. Una respuesta inmunológica deficiente de la madre en esta etapa de la gestación contribuiría a la latencia viral que explicaría un período de quiescencia hasta la pubertad donde los cambios hormonales sumado el estrés característico de esta grupo etario facilitarían una nueva replicación del virus en estructuras del sistema límbico. Los cambios estructurales y funcionales producidos en esta región del cerebro explicarían la aparición de los síntomas psicóticos cerrándose de esta forma el ciclo de este evento biológico. Es por lo referido que se justificaría un estudio de las células del líquido amniótico en el segundo trimestre de embarazo en gestantes en riesgo de tener una descendencia de esquizofrenia.

Está claro que el momento de esta interacción es probablemente el momento más crítico para la evolución posterior, ya que impactando en diferentes momentos del neurodesarrollo impacta en diferentes regiones del cerebro y en sus mecanismos subyacentes (por ejemplo, en el desarrollo de los neurotransmisores, en la formación de las sinapsis, en la formación del tejido nervioso, en la

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

migración neuronal a la corteza, etc.). Por lo tanto, el medio ambiente temprano, intrauterino, de un individuo es especialmente crítico en la forma en que se va a conducir el sistema inmune y el desarrollo del cerebro, con consecuencias significativas sobre la estructura del cerebro y de la conducta en el resto de la vida. Así como cada región del cerebro se relaciona con una función específica y con determinada población celular, la actividad inmunológica en cada región del cerebro es también diferente y debe ser considerada conforme al medio ambiente en que se desarrolla.

### **Programación fetal**

El desarrollo de la "programación fetal" es un área de investigación que ha recibido un especial interés en años recientes. Este campo de investigación ha renacido basado en la idea de que las experiencias vividas durante el periodo perinatal pueden modular o "programar" el curso normal del desarrollo, resultando en alteraciones en la adultez, que incluyen alteraciones conductuales a menudo de carácter permanente. Hay una fuerte evidencia que la exposición perinatal a agentes infecciosos influyen posteriormente en el período postnatal que incluye reactividad ante el estrés, susceptibilidad a las enfermedades, y en forma notable, vulnerabilidad incrementada a trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos, que incluyen la esquizofrenia y el autismo. El concepto de estado de programación fetal incluye los cambios en el medio ambiente intrauterino durante determinados períodos sensibles del desarrollo orgánico lo que puede causar cambios a largo plazo en la estructura y función de estos órganos e influir en el riesgo de padecer determinadas enfermedades como por ejemplo la enfermedad coronaria o el tipo 2 de diabetes. El crecimiento fetal es un marcador que representa el resultado final del medio ambiente fetal y es relativamente fácil de obtener entre otros parámetros mediante la determinación del peso al nacer [15]. En las últimas dos décadas, ha surgido un cúmulo de evidencias que relacionan el crecimiento del feto con cambios en la conducta y la salud mental en general que aparecen posteriormente. Trastornos cognitivos y de conducta en la niñez particularmente el defecto de atención e hiperactividad está indirectamente relacionado con el crecimiento fetal. Aunque con resultados algo más complejos, el riesgo de trastornos de la personalidad y de esquizofrenia parece estar asociado con el crecimiento fetal y dificultades durante el embarazo, así la mayor parte de los estudios que relacionan la esquizofrenia con la exposición a un agente agresor orientan a una exposición durante el embarazo. Este riesgo es mayor si la madre o el padre padecen la enfermedad. Aunque el desarrollo del cerebro continúa a lo largo de la vida, el inicio de este desarrollo comienza en la programación fetal. Brown y Derkits [44] y otros autores de publicaciones recientes nos señalan que las enfermedades que afectan de por vida como la esquizofrenia pueden ser el resultado de pequeñas diferencias en el desarrollo cerebral temprano, por lo que las estrategias para preservar la integridad de este proceso del neurodesarrollo son importantes con el objetivo de prevenir enfermedades mentales crónicas como la esquizofrenia. En este sentido los estudios dirigidos a los genes en su interacción con el medio ambiente deben ser prioritarios en la investigación de la etiología de la esquizofrenia [45] lo que es particularmente importante durante el período prenatal.

# **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

## **CONCLUSIONES**

Una tarea de enormes proporciones será iniciar y evaluar intervenciones en fases tempranas del desarrollo cuyos efectos sobre las enfermedades mentales como la esquizofrenia pueden no ser apreciados hasta que el feto alcance la adultez varias décadas después. En distintas publicaciones hemos señalado que un estudio de las células del líquido amniótico en el segundo trimestre de embarazo en mujeres a riesgo de tener una descendencia de esquizofrenia debe ser motivo de investigaciones que tengan como objetivo fundamental el carácter preventivo de la enfermedad ofreciéndose la interrupción voluntaria del embarazo o un tratamiento anti-viral temprano en caso de comprobarse en dichas células mediante técnicas de microscopía electrónica y virológicas una infección activa en ese período de tiempo y espacio.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Schizophrenia prevention. Disponible en <http://www.schizophrenia.com/prevention.htm>. Consultado 10/5/2014.
2. The cause of schizophrenia. Disponible en <http://schizophrenia.com/hypo.php>. Consultado 28/5/2014.
3. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Scientific Vision Workshop on Development February 9–10, 2011 Bethesda, Maryland.
4. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Scientific Vision Workshop on the Environment March 10–11, 2011 Bethesda, Maryland Workshop White Paper.
5. Gottesman II, Erlenmeyer-Kimling, L. Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early interventions in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2001; 51: 93-102.
6. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1–13.
7. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, et al. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry* (2008) 165(4):497–506
8. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 23–58
9. Herlenius, E, and Lagercrantz, H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp. Neurol* 2004; 190: 8–21.

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

10. Vasung L, Huang H, Jovanov-Milosevic N, Pletikos M, Mori S, Kostovic I. Development of axonal pathways in the human fetal fronto-limbic brain: histochemical characterization and diffusion tensor imaging. *J Anat* 2010; 217: 400-417.
11. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-Life Programming of Later-Life Brain and Behavior: A Critical Role for the Immune System *Front Behav Neurosci.* 2009; 3: 14. Published online 2009 August 24. Prepublished online 2009 June 15. doi: 10.3389/neuro.08.014.2009.
12. Haldane JBS. The rate of mutation of human genes *Hereditas* 1948; 35(Suppl): 267-273.
13. Burgner D, Jamieson SE, Blackwell JM. Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 653-663.
14. Yolken RH, Torrey EF. Are some cases of psychosis caused by microbial agents? A review of the evidence. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 470-479
15. Schlotz W, Phillips DI. Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2009; 23: 905-16.
16. Freedman R. Psychiatrists' Role in the Health of the Pregnant Mother and the Risk for Schizophrenia in Her Offspring. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 239-240.
17. Mesa-Castillo S. An ultrastructural study of the temporal lobe and peripheral blood in schizophrenic patients. *Rev Neurol.* 2001; 33: 619-23.
18. Yolken RH, Torrey EF. Viruses, schizophrenia and bipolar disorders. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 131-145.
19. Noll R. Historical review: autointoxication and focal infection theories of dementia praecox. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 66-72.
20. Marie A. *La Demencia*. Daniel Jorro, Editor, Madrid.1908, pp. 216-238.
21. Ireland WW. Review of: on insanity after acute and chronic infectious diseases. *J Mental Sci* 1904; 50: 772-773.
22. Scull A. *Madhouse: A Tragic Tale of Megalomania and Modern Medicine*. Yale University Press: New Haven, 2005.
23. Noll R. Infectious insanities, surgical solutions: Bayard Taylor Holmes, dementia praecox and laboratory science in early 20th-century America. Part 2. *Hist Psychiatry* 2006; 17: 299-311.
24. Althaus J. On psychoses after influenza. *J Mental Sci* 1893; 39: 163-176.
25. Menninger KA. Reversible schizophrenia: a study of the implications of delirium schizophrenoides and other post-influenzal syndromes. *Am J Psychiatry* 1922; 1: 573-588.
26. Kozar Z. Badania nad toksoplazmoza wsrod umyslowo chorych. *Bull Inst Mar Trop Med Gdansk* 1953; 5: 146-173 (Summary in English: Studies of toxoplasmosis among the mentally sick. *Bull Inst Mar Trop Med Gdansk* 1953; 5: 142-145.
27. Vojtechovska M, Vojtechovsky M, Petru M. Some problems of parasitology in mental patients (in Czechoslovakian). *Casopis Lekarů Ceských* 1956; 95: 559-566.
28. Morozov VM. On the problem of the viral aetiology of schizophrenia. *J Neuropath Psychiat, Korsakov* 1954; 54: 732-734.

## **SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA: GENES Y MEDIO AMBIENTE**

29. Rimon R, Halonen P. Herpes simplex virus infection and depressive illness. *Dis Nerv Sys* 1969; 30: 338–340.
30. Crow TJ, Ferrier IN, Johnstone EC, Macmillan JF, Owens DGC, Parry RP et al. Characteristics of patients with schizophrenia or neurological disorder and virus-like agents in cerebrospinal fluid. *Lancet* 1979; 1: 842–844.
31. Chacon C, Monro M, Harper I. Viral infection and psychiatric disorders. *Acta Psychiat Scand* 1975; 51: 101–103.
32. Torrey EF, Peterson MR. Slow and latent viruses in schizophrenia. *Lancet* 1973; 2: 22-24.
33. Torrey EF, Yolken RH, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science* 1982; 216: 892–894.
34. Morozov PV (1983) (ed). *Research on the Viral Hypothesis of Mental Disorders*. Karger: Basel.
35. Mesa CS. Origen prenatal de la esquizofrenia. Discordancia de infección viral en gemelos idénticos. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana* 2010; 7(3), disponible en <http://www.revistahph.sld.cu/>. Consultado 17/7/2014.
36. Mortensen BP, Pedersen BC, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O et al. Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 603-608.
37. Giezendanner S, Walther S, Razavi N, Van Swam C, Fislser MS, Soravia LM, et al. Alterations of White Matter Integrity Related to the Season of Birth in Schizophrenia: A DTI Study. *PLoS One*. 2013; 8(9): e75508. Published online 2013 September 27. doi: 10.1371/journal.pone.0075508.
38. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997; 28: 1–38.
39. Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res* 2004; 48: 1–11
40. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35: 528–548.
41. d'Amato T, Rochet T, Daléry J, Chauchat JH, Martin JP, Marie-Cardine M. Seasonality of birth and ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 55: 65-73.
42. Bennet L, and Gunn A. (2006). The fetal origins of adult mental illness. In *Early Life Origins of Health and Disease (Advances in Experimental Medicine and Biology)*, M. Wintour-Coghlan and J. Owens, eds (New York, Springer), pp. 204–211.
43. Pearce BD. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 634–646.
44. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261-80.
45. Uher R. Gene–Environment Interactions in Severe Mental Illness. *Front Psychiatry* 2014; 5: 48.