

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA



TESIS DOCTORAL

**VARIACIONES EN EL GEN DE LA DISBINDINA Y SU RELACIÓN CON
SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA, COGNICIÓN Y NEUROIMAGEN EN
PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS NO AFECTIVA**

TUTORES: DR. IGNACIO MATA

PROF. BENEDICTO CRESPO-FACORRO

AUTORA: NOEMÍ VARELA GÓMEZ

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN:	9
GEN DE LA DISBINDINA Y PSICOSIS NO AFECTIVA.	9
1.1. INTRODUCCIÓN.	10
1.2. DISBINDINA	12
1.2.1. Gen de la disbindina	12
1.2.2. Proteínas	13
1.2.3. Variaciones del gen de la disbindina en la esquizofrenia	17
1.2.3.1. Asociación del gen de la disbindina y esquizofrenia en distintas poblaciones	17
1.2.3.2. Áreas cerebrales postmortem y expresión del gen de la disbindina.	27
1.2.3.3. Disbindina y su relación con neurotransmisores.	28
1.3. GEN DE LA DISBINDINA Y SINTOMATOLOGIA EN PSICOSIS NO AFECTIVA	37
1.3.1. Edad de inicio y sintomatología en psicosis no afectiva	37
1.3.1.1. Edad de inicio en psicosis	37
1.3.1.2. Sintomatología en psicosis	38
1.3.2. Gen de la disbindina y asociación con sintomatología y edad de inicio en psicosis no afectiva.	44
1.4. GEN DE LA DISBINDINA Y COGNICIÓN EN PSICOSIS NO AFECTIVA	53
1.4.1. Alteraciones cognitivas en psicosis no afectiva.	53
1.4.2. Gen de la disbindina y alteraciones cognitivas en psicosis no afectiva.	63
1.5. GEN DE LA DISBINDINA Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES CEREBRALES EN PSICOSIS NO AFECTIVA.	81
1.5.1. Alteraciones estructurales en psicosis no afectiva.	81
1.5.2. Gen de la disbindina y alteraciones estructurales cerebrales en esquizofrenia.	97
2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	109
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	110
2.2. OBJETIVOS	111
2.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	112
3. MATERIAL Y MÉTODO	113
3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO	114
3.2. MUESTRA	116
3.2.1. Pacientes	116
3.2.2. Sujetos sanos	117
3.3. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO	119
3.3.1. Variables sociodemográficas y premórbidas	119
3.3.2. Variables clínicas	121
3.3.2.1. Edad de inicio:	121
3.3.2.2. Presentación clínica:	121
3.3.3. Variables cognitivas:	122
3.3.4. Variables de estructura cerebral	127
3.3.5. Variables genéticas	129
3.3.5.1. Recogida de muestra biológica	129

3.3.5.2.	Polimorfismos incluidos en el estudio	130
3.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	131
4.	RESULTADOS	135
4.1.	... ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y PSICOSIS NO AFECTIVA.....	138
4.1.1.	SNPS de la disbindina y psicosis no afectiva	138
4.1.2.	Haplotipos de la disbindina y psicosis.....	143
4.2.	VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA: SINTOMATOLOGIA Y EDAD DE INICIO.	148
4.2.1.	Disbindina y sintomatología clínica	148
4.2.1.1.	SNPs de la disbindina y sintomatología clínica.	148
4.2.1.2.	Sintomatología y haplotipos	151
4.2.2.	Disbindina y edad de inicio	153
4.2.2.1.	SNPS y edad de inicio de la psicosis.....	153
4.2.2.2.	Haplotipos y edad de inicio de psicosis.	155
4.3.	VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y COGNICIÓN.	157
4.3.1.	SNPs de la disbindina y cognición en psicosis no afectiva.	157
4.3.2.	Haplotipos de la disbindina y cognición en psicosis no afectiva	162
4.4.	VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y NEUROIMAGEN....	167
4.4.1.	Variantes genéticas de la disbindina y neuroimagen en sujetos sanos... 167	
4.4.1.1.	SNPs de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en primeros episodios psicóticos no afectivos	167
4.4.1.2.	Haplotipos de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en primeros episodios psicóticos no afectivos	177
4.4.2.	Variantes genéticas de la disbindina y neuroimagen en sujetos sanos... 182	
4.4.2.1.	SNPs de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en sujetos sanos.	182
4.4.2.2.	Haplotipos de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en sujetos sanos.	188
5.	DISCUSIÓN RESULTADOS.....	194
5.1.	DISCUSIÓN de los RESULTADOS.....	195
5.1.1.	Hipótesis 1:.....	195
5.1.2.	Hipótesis 2:.....	197
5.1.2.1.	Sintomatología clínica.....	197
5.1.2.2.	Edad de inicio de la psicosis	198
5.1.3.	Hipótesis 3:.....	200
5.1.4.	Hipótesis 4:.....	208
5.1.5.	Hipótesis 5:.....	216
5.2.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	224
6.	RESUMEN DE HALLAZGOS.....	226
	RESUMEN DE HALLAZGOS.....	227
7.	CONCLUSIONES.....	231
8.	BIBLIOGRAFIA	233
	BIBLIOGRAFIA	234
9.	APÉNDICES	254
9.1.	APÉNDICE 1.....	255
9.2.	APÉNDICE 2.....	257
9.3.	APÉNDICE 3.....	259

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática del gen humano de la disbindina y sus 3 isoformas.	13
Figura 2. Organización del gen de la disbindina junto con SNPs que se han relacionado con la esquizofrenia (Williams, O'Donovan et al. 2005).....	18
Figura 3. Tabla resumen de los estudios publicados sobre la asociación del gen de la disbindina y la esquizofrenia.	26
Figura 4. Cuadro resumen sobre el gen de la disbindina y alteraciones neurotransmisores.	34

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y su asociación con sintomatología en esquizofrenia	51
Tabla 2. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y alteraciones cognitivas en esquizofrenia	79
Tabla 3. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y alteraciones estructurales en neuroimagen en esquizofrenia.	107
Tabla 4. Resultados del análisis de desequilibrio de ligamiento entre pares de marcadores.....	131
Tabla 5. Distribución de las variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas, y asociación con los genotipos en los SNPs del gen de la disbindina en pacientes.	137
Tabla 6. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2619528.	139
Tabla 7. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2619538	140
Tabla 8. Frecuencias genotípicas y alélicas SNP rs2619539	141
Tabla 9. Frecuencias genotípicas y alélicas SNP rs3213207.	142
Tabla 10. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs760761	143
Tabla 11. Frecuencias en casos y controles de los tres haplotipos más frecuentes en el gen de la disbindina	144
Tabla 12. Frecuencias en casos y controles de los tres haplotipos más frecuentes en el gen de la disbindina	145
Tabla 13. Asociación entre las variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas, y los haplotipos en el gen de la disbindina en pacientes.	147
Tabla 14. Resultados obtenidos al realizar el análisis de varianza entre sintomatología clínica y genotipo en los SNPs del gen de la disbindina.	150
Tabla 15. Resultados obtenidos al realizar el análisis de varianza para estudiar la sintomatología clínica en haplotipos.	152
Tabla 16. Resultados obtenidos al realizar en análisis de covarianza para estudiar la edad de debut en psicosis no afectivas respecto a SNPs.	155
Tabla 17. Resultados obtenidos al realizar en análisis de covarianza para estudiar la edad de debut en psicosis no afectivas respecto a haplotipos.....	156
Tabla 18. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528 (análisis de varianza).	157
Tabla 19. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538 (análisis de varianza).	158

Tabla 20.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539 (análisis de varianza).	159
Tabla 21.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207 (análisis de varianza)	160
Tabla 22.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs760761 (análisis de varianza).	161
Tabla 23.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes respecto al haplotipo GACAC (análisis de varianza).	163
Tabla 24.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes respecto al haplotipo GAGAC (análisis de varianza)	164
Tabla 25.	Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes en relación al haplotipo GTGAC (análisis de varianza).	166
Tabla 26.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528.	169
Tabla 27.Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528.	170
Tabla 28.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.	171
Tabla 29.Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.	171
Tabla 30.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.	172
Tabla 31.	Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.	173
Tabla 32.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.	174
Tabla 33.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.	174
Tabla 34.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.	175
Tabla 35.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.	177
Tabla 36.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.	178
Tabla 37.	Medidas grosor cerebral en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.	178
Tabla 38.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.	179
Tabla 39.	Medidas de espesor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.	180
Tabla 40.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.	181
Tabla 41.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.	181
Tabla 42.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.	183
Tabla 43.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.	183
Tabla 44.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.	184

Tabla 45.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.	185
Tabla 46.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.	186
Tabla 47.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.	186
Tabla 48.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.	187
Tabla 49.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.	187
Tabla 50.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.	189
Tabla 51.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.	189
Tabla 52.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.	191
	Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.	191
Tabla 53.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.	192
Tabla 54.	Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.	193
Tabla 55.	Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.	193

ÍNDICE GRÁFICAS

Gráfica 1.	Edad de debut de psicosis y SNP rs2619539.	199
Gráfica 2.	Distribución genotípica en el SNP rs2619539 y rendimiento cognitivo.	201
Gráfica 3.	Distribución genotípica en el SNP rs3213207 y rendimiento cognitivo.	202
Gráfica 4.	Distribución del haplotipo GACAC y rendimiento en el test de Vocabulario WAIS-III.	203
Gráfica 5.	Distribución del haplotipo GAGAC y rendimiento cognitivo.	204
Gráfica 6.	Distribución del haplotipo GTCAC y rendimiento cognitivo.	205
Gráfica 7.	Genotipo del SNP rs2619528 y volumen materia gris en el lóbulo temporal y parietal.	209
Gráfica 8.	Genotipo del SNP rs2619528 y volumen de materia gris del tálamo y putamen.	209
Gráfica 9.	Genotipo del SNP rs2619539 y volumen de materia gris en el lóbulo frontal.	210
Gráfica 10.	Genotipo del SNP rs2619539 y volumen de materia gris en el putamen y el tálamo.	210
Gráfica 11.	Genotipo del SNP rs760761 y volumen de materia gris en el lóbulo temporal y parietal.	211
Gráfica 12.	Genotipo del SNP rs760761 y volumen de materia gris en el tálamo.	211
Gráfica 13.	Genotipos del SNP rs2619539 y volumen de materia gris del núcleo caudado en sujetos sanos.	217
Gráfica 14.	Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris cerebral total en sujetos sanos.	217

Gráfica 15. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del lóbulo parietal y temporal en sujetos sanos.	218
Gráfica 16. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del lóbulo frontal en sujetos sanos.	218
Gráfica 17. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del núcleo caudado y ventrículos laterales en sujetos sanos.	218
Gráfica 18. Distribución del haplotipo GACAC y volumen de materia gris del núcleo caudado en sujetos sanos.	220

LISTADO DE ABREVIATURAS

- 22q11DS: Síndrome de Delección de la región 11 del brazo largo del cromosoma 22.
- ANOVA: Análisis de la Varianza
- BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale
- CANTAB: Cambridge Automated test Battery
- cc: centímetros cúbicos.
- CEGEN: Centro de Genotipado Nacional.
- CGI: Clinical Global Impression
- COMT: Catecol-O-Metil-Transferasa.
- CPT: Continuous Performance test
- CVLT: California Verbal Learning Test
- DISC1: Disrupted in schizophrenia 1
- DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta edición.
- DUP: Duración de Psicosis sin Tratar.
- GABA: Ácido Gamma-AminoButírico.
- GAF: Global Assessment of functioning Scale
- HVA: Ácido Homovalínico
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- mm: milímetros
- mRNA: ARN mensajero
- PAFIP: Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis
- PANNS: Positive and Negative Syndrome Scale
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms
- SAPS: Scale for the Assessment of Positive Symptoms
- SCID-I: The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

- SDS: Schedule for deficit syndrome
- SNP: Single Nucleotide Polymorphism
- SPSS: Software Estadístico para las ciencias sociales
- TMT: Trail Making Test
- WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale III.
- WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale-Revised
- WCST: Wisconsin card sorting test
- WMS-R: Weschler Memory Scale-Revised

1. **INTRODUCCIÓN:**

GEN DE LA DISBINDINA Y PSICOSIS NO AFECTIVA.

1.1. INTRODUCCIÓN.

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al 1% de la población mundial. La temprana edad de debut de la enfermedad, frecuentemente en la adolescencia, repercute claramente en la adquisición de habilidades claves para el posterior funcionamiento del individuo en todos los ámbitos. Junto a este precoz debut de la patología, el carácter crónico de ésta, acentúa la incapacidad y el grado de sufrimiento que genera tanto en los pacientes como en sus familiares, haciendo aún más importante el estudio de este trastorno (Black y Andreasen, 1999).

La esquizofrenia se define actualmente como una enfermedad de origen multifactorial, incluyéndose entre estos factores, los ambientales y genéticos. Dentro de estos últimos, se sitúa la heredabilidad de este trastorno entre el 65 y el 80% (Cardno, Marshall et al. 1999). El estudio de esta heredabilidad se ve dificultada por la diversidad de síndromes que se agrupan dentro de la esquizofrenia, pudiendo dichos genes no influir en el trastorno en sí, pero sí en determinados síndromes observados en éste. La influencia de factores de confusión (ej. medicación, evolución de la enfermedad) puede también dificultar el conocimiento de esta heredabilidad, al modificar las manifestaciones de este trastorno y falsear los resultados obtenidos en los estudios. La influencia de estos factores puede disminuirse con los estudios de muestras de primeros episodios.

Distintos genes se han relacionado con la esquizofrenia, como neuroregulina, DISC-1 o disbindina (Owen, Craddock et al. 2007). En este estudio, se analizará el posible papel de las variantes genéticas de este gen de la disbindina en los primeros episodios psicóticos no afectivos, así como su posible influencia en otras variables de

este trastorno, como sintomatología clínica o alteraciones estructurales cerebrales, con el fin de conocer el impacto de este gen en esta patología.

Para ello, se comenzará explicando el gen de la disbindina y posteriormente los hallazgos obtenidos hasta el momento actual al valorar su asociación con la esquizofrenia, sintomatología clínica y cognitiva, y con alteraciones estructurales cerebrales.

1.2. DISBINDINA

A continuación se explicará la estructura del gen de la disbindina, así como los complejos proteicos con los que se ha relacionado este gen.

1.2.1. Gen de la disbindina

El gen de la disbindina está localizado en el cromosoma 6p22.3, abarca 140 kilobases aproximadamente y tiene 10 exones. Este gen se ha identificado en humanos y otras 12 especies de vertebrados, 4 especies primates no humanos, 6 especies mamíferas no primates y 2 especies no mamíferos. La longitud de la secuencia de este gen es de 351 aminoácidos en humanos, siendo la longitud similar en las otras especies y explicándose las posibles variaciones en su longitud en el número de repeticiones presentes. La estructura del gen se mantiene estable entre las distintas especies, manteniéndose el número de exones, 10 en 13 de estas especies, si bien las regiones no genéticas conservadas (CNGs), que son 41, varían entre especies. La región N-terminal estará también más conservada que la región C-terminal.

Actualmente, se han detectado 3 formas principales de transcripción en humanos: isoformas a, b, c. Estas isoformas tienen 10 exones. Aunque se han detectado más isoformas de transcripción en humanos, éstas que son más cortas, podrían ser transcripciones parciales.

Este gen posee 558 polimorfismos de único nucleótido (SNPs) en humanos; de éstos, solo 5 se encuentran en regiones que codifican para proteínas, siendo 4 de éstos: rs16876589, rs17470454, rs16876569, rs16876571. Veintidos de estos SNPs han sido

asociados con la esquizofrenia, bien de forma individual o formando parte de haplotipos, incluyéndose dos SNPs que se encuentran en CNGs. Es importante tener en cuenta que existen diferencias en las frecuencias de expresión de estos SNPs o haplotipos entre poblaciones (Guo, Sun et al. 2009).

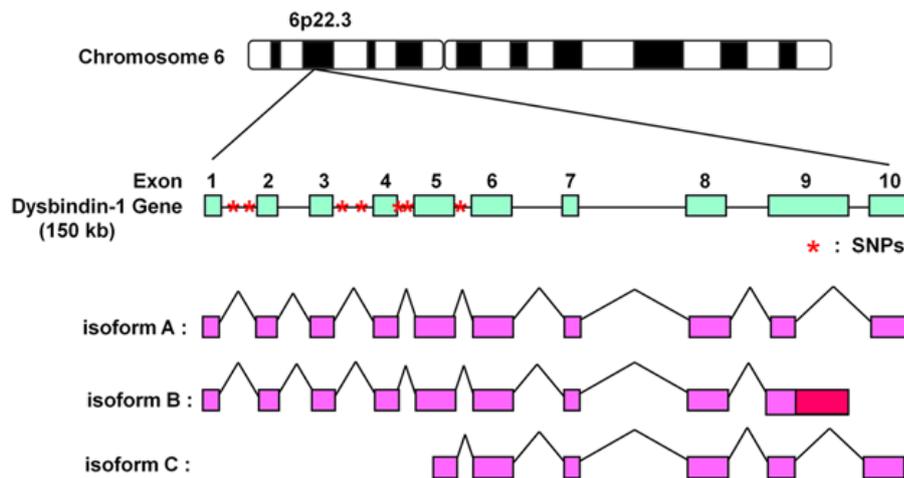


Figura 1. Representación esquemática del gen humano de la disbindina y sus 3 isoformas.

Las variaciones genéticas asociadas con la esquizofrenia (SNPs y haplotipos) se localizan tanto en intrones como en regiones promotoras, y casi todas están localizadas en la N-terminación del gen. Los asteriscos rojos indican los SNPs más importantes. A,B,C son las 3 isoformas del gen en humanos (Oyama, Yamakawa et al. 2009).

1.2.2. Proteínas

La disbindina se relaciona con 2 complejos proteicos: Complejo proteico asociado con la distrofina (DPC), complejo de la biogénesis de organelas relacionadas con los lisosomas (BLOC-1) y con otras moléculas como β estradiol, Calcio modulina.

La disbindina es una proteína de 40 a 50 kDa que forma parte del complejo de proteínas asociado con la distrofina (DPC) y que une la α y β distrobrevina en músculo y cerebro respectivamente (Benson, Newey et al. 2001). Este complejo está constituido por las distrobrevinas, la distrofina (el producto del gen mutado del la Distrofia Muscular de Duchenne), sintrofina y el distroglicano (Sillitoe, Benson et al. 2003) .

Dicho grupo proteico fue estudiado inicialmente en el músculo, donde estabiliza la membrana postsináptica, relacionándose con la reorganización del citoesqueleto y posiblemente facilitando la transducción de las señales extracelulares (Adams, Kramarcy et al. 2000; Grady, Zhou et al. 2000). Es importante señalar que se ha detectado que pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne padecen alteraciones cognitivas y ocasionalmente retraso mental (Blake and Kroger 2000), por lo que se ha propuesto posteriormente que este complejo proteico podría estar implicado en el mantenimiento de las estructuras y funciones de la membrana postsináptica de las neuronas del sistema nervioso central (Claudepierre, Dalloz et al. 2000).

Entre los componentes de este complejo proteico, la distrofina y la distrobrevina se han localizado en las neuronas corticales y más específicamente en las densidades neuronales postsinápticas (Montanaro, Carbonetto et al. 1995; Peters, Sadoulet-Puccio et al. 1998; Blake and Kroger 2000). Igualmente, la proteína de la disbindina también ha sido localizada en este terreno postsináptico, particularmente en el soma y dendritas de las células de Purkinje en el cerebelo de ratones (Sillitoe, Benson et al. 2003). Se ha propuesto que la disbindina hallada en el soma puede jugar un papel importante en la biogénesis de organelas, uniendo proteínas relacionadas con el tráfico de organelas (Blank, Blake et al. 2002).

En relación con esta función de la disbindina, ha sido reconocida como un componente del complejo de la biogénesis de organelas relacionados con lisosomas (BLOC-1). Esta función fue detectada en relación con el Síndrome Hermansky-Pudlak tipo 7, que puede deberse a una mutación del gen de la disbindina (Li, Zhang et al. 2003). Estos sujetos se caracterizaban por un albinismo oculocutáneo, prolongación del tiempo de sangrado y fibrosis pulmonar, debido a un tráfico anómalo de vesículas a

lisosomas y organelas relacionadas como los gránulos densos de las plaquetas y los melanosomas. Sin embargo, en este síndrome no se detectaron alteraciones psiquiátricas (Li, Zhang et al. 2003).

La distrobrevina β , también ha sido asociada con las terminales presinápticas de los fotorreceptores de la retina de aves, implicando esto que la disbindina puede estar también localizada en los axones terminales (Montanaro, Carbonetto et al. 1995). La evidencia neuroanatómica actual, localiza la disbindina a nivel sináptico de las terminaciones de las fibras Mossy, en el hipocampo y cerebelo, así como en el neuropilo de la corteza y la sustancia negra en cerebro de ratones (Benson, Newey et al. 2001; Sillitoe, Benson et al. 2003). Por lo tanto, la disbindina está localizada tanto presináptica como postsinápticamente en el sistema nervioso central.

Se ha estudiado también la relación de la distrobrevina β , y otras subunidades del complejo BLOC-1, así, se ha encontrado una relación con la snapin, encontrando que la delección del gen de la disbindina, producía disminución de la expresión de la snapin en un 25%, no observándose esta relación con otras subunidades de este complejo (Feng, Zhou et al. 2008). Otros autores, encuentran también interacción de la disbindina con otros miembros de este complejo como la pallidin, muted y la snapin (Nazarian, Starcevic et al. 2006).

La disbindina también se ha relacionado con la familia de proteínas SNARE, o Soluble NSF Attachment Protein Receptor, cuyo principal papel será intervenir en la fusión vesicular, que consistiría en la exocitosis de las vesículas con la membrana celular o con un lisosoma. Así se ha detectado que la supresión de la expresión de la disbindina en células PC12, o células derivadas del feocromocitoma de ratas, produce

un aumento de la expresión de SNAP25 que juega un papel importante en la liberación de neurotransmisores y en el aumento de la liberación de la dopamina. Por otra parte, el aumento de la expresión de la disbindina en las células PC12 produciría una disminución de la expresión SNAP25, sugiriendo estos datos obtenidos en este estudio que la disbindina podría regular la liberación de dopamina mediante la modulación de la expresión de la SNAP25 (Kumamoto, Matsuzaki et al. 2006). En esta misma línea, otro estudio detecta, que la disminución de la expresión de la disbindina mediante RNA de silenciamiento produjo la disminución de los niveles de SNAP25 y sinapsina 1, disminuyendo la liberación de glutamato, sugiriéndose que la disminución de disbindina podría producir una disminución de la liberación de glutamato en los lisosomas (Numakawa, Yagasaki et al. 2004).

También se ha relacionado a la disbindina con la proteína G acoplada a los receptores de los lisosomas, detectando que la disbindina promovería la unión postendocítica de los receptores asociados a la proteína G a los lisosomas. (Marley and von Zastrow).

Otras moléculas con las que se ha relacionado a la disbindina, son Calcio Modulina, β -estradiol o ácido retinoico. Esta última, es un producto metabólico de la vitamina A (retinol) y una molécula de señalización de los circuitos neuronales, la diferenciación nerviosa, así como el crecimiento axonal. La alteración en las señales de ésta se ha implicado en el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer y posiblemente en la Enfermedad de Parkinson y la depresión (Maden 2007).

1.2.3. Variaciones del gen de la disbindina en la esquizofrenia

En este apartado se resumirán inicialmente los resultados obtenidos en los estudios realizados para valorar la relación de las variantes genéticas de la disbindina con la esquizofrenia en las distintas poblaciones. Posteriormente, se recoge los correlatos biológicos observados que apoyarían esta asociación, resumiéndose inicialmente la expresión del gen en regiones cerebrales, y después su relación con neurotransmisores y receptores implicados en la esquizofrenia.

1.2.3.1. Asociación del gen de la disbindina y esquizofrenia en distintas poblaciones

La asociación del gen de la disbindina con la esquizofrenia, tuvo lugar a raíz de los resultados obtenidos en un estudio de ligamiento realizado por Straub en 2002 (Straub, MacLean et al. 2002). Este estudio se realizó con una muestra de 270 familias irlandesas, y se detectó que una región del cromosoma 6p22.3 estaba fuertemente asociada con la esquizofrenia. En esta región, se detectaron 8 SNPs dentro del gen DTNBP1 asociados con esquizofrenia y entre estos, el SNP rs3213207 dentro del intrón 4 de la disbindina fue el más significativo. Además, ocho haplotipos formados por tres SNPs estaban también significativamente asociados con esta patología ($p=0,008-0,0001$).

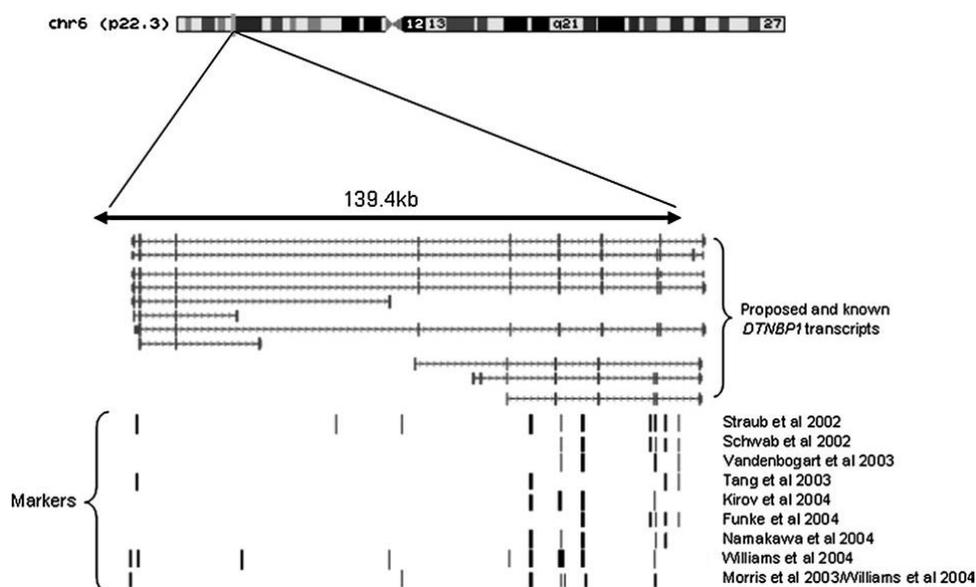


Figura 2. Organización del gen de la disbindina junto con SNPs que se han relacionado con la esquizofrenia (Williams, O'Donovan et al. 2005).

Tras este estudio, diversos estudios se han realizado en distintas poblaciones buscando replicar y estudiar estos hallazgos. Se pasará a explicar los hallazgos obtenidos en estos estudios.

Van Den Bogaert y cols en 2003, estudiaron cinco polimorfismos, rs3213207, rs1011313, rs760761, rs2005976, rs1018381, en su muestra de poblaciones polacas, alemanas y suecas, no encontrando hallazgos significativos en las dos primeras poblaciones, hallando una significación positiva en la muestra suiza formada por 142 casos y 272 controles. Los resultados fueron incluso más significativos al comparar a los pacientes según la existencia de historia familiar, en los que el haplotipo formado por los 5 SNPs A-C-A-T-T, mostraba una $p=0,00009$, hipotetizando que la disbindina estaría implicada en la etiología de la esquizofrenia en familias con carga genética (Van Den Bogaert, Schumacher et al. 2003).

Van den Oord Sullivan y cols., valoran una muestra de 268 familias de pacientes con esquizofrenia, valorándose 14 SNPs de este gen, encontrándose una asociación significativa con los SNPs: rs3213207, rs2619528, rs2005976, rs760761. Realizan también un análisis de haplotipos, encontrando 6 haplotipos que juntos podrían explicar el 96% de la diversidad haplotípica de la muestra completa. Entre estos 6 haplotipos detectan un haplotipo de alto riesgo que se encuentra asociado con la esquizofrenia y que explicaría la significación encontrada individualmente por los SNPs anteriores, incluyendo además los SNPs rs1474605, rs1018381, rs2619522, rs1011313. Este haplotipo tendría dos SNPs claves, y tendría una frecuencia del 6% en la muestra (van den Oord, Sullivan et al. 2003).

Previamente a estos autores, Schwab y cols., ya habían señalado el posible papel en la esquizofrenia de la región 6p, al realizar un estudio de ligamiento en familias afectadas alemanas e israelíes. Posteriormente realizan un estudio en 2003, aumentando la muestra previa a 203 familias alemanas e israelíes, estudiándose seis SNPs. Se encontró una asociación significativa en SNPs como rs3213207, rs1011313, rs2619528, rs760761, rs2619522, encontrándose también una asociación con el haplotipo señalado por Straub, pero en este caso se detecta que esta menos transmitido en los pacientes, estando más transmitidos los alelos recesivos en estos últimos (Schwab, Albus et al. 1995).

También se realizan estudios en población búlgara, encontrándose evidencias a favor de la disbindina como gen susceptible para aumentar el riesgo de esquizofrenia. La muestra estaba formada por 488 pacientes búlgaros, y se encontró una mayor transmisión de los SNPs rs3213207 y rs2005976, con una significación estadística de $p=0,0009$ y $p=0,0013$. Al realizarse un análisis de haplotipos, obtienen también

resultados significativos al valorar la asociación con haplotipos formados por dos, tres o cuatro SNPs, y dentro de éstos, se encontró la asociación más fuerte en el haplotipo formado por dos SNPs: rs3213207 y rs2619539, con una $p=0,00027$ (Kirov, Ivanov et al. 2004).

Otro autor como Funke, valoran una muestra de 573 controles y 524 sujetos con esquizofrenia, observando que los alelos recesivos de tres SNPs, rs1018381, rs2619522, rs2619528, se asociaban positivamente con la esquizofrenia en la muestra de sujetos caucásicos, encontrándose una asociación más fuerte en el caso del primer SNP. También se encontró esta asociación en la población hispana con estos tres SNPs, no así en la muestra afro-americana en la que no se encontró asociación con ninguno de estos SNPs. En el caso de la muestra hispánica también se encontró asociación con rs760761, y en esta muestra la mayor asociación se encontró con el SNP rs1018381 con una $p=0,006$. En el estudio de haplotipos también se apoyaban estas asociaciones con un haplotipo significativamente sobreexpresado en la muestra blanca, con una $p=0,005$, formado entre otros por los SNPs antes señalados (Funke, Finn et al. 2004).

Bray Preece en 2005, estudian los haplotipos que podrían interferir en este riesgo aumentado de esquizofrenia, así encuentran que los alelos G del SNP rs1047631, G del rs3213207 y T del SNP rs760761, formaban parte del haplotipo protector para la esquizofrenia, al verse que se transmitía menos frecuentemente en pacientes con esquizofrenia. Así mismo, este haplotipo se asociaba con niveles altos de expresión de la disbindina. La combinación del alelo T del SNP rs2619538 y del alelo A del rs3213207 con el alelo A del rs1047631 han mostrado las mayores diferencias (5,2%) entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos (Bray, Preece et al. 2005). También se ha encontrado variabilidad en la expresión de la disbindina en ausencia de este

haplotipo de riesgo, mostrándose que este haplotipo de riesgo puede darse en alguna pero no en todas las variaciones de la disbindina. La baja expresión del alelo A se ha observado en varios haplotipos de riesgo. Los alelos T y A del SNP rs2619538 y rs3213207, del haplotipo de riesgo T-A-A también han sido incluidos en el haplotipo CAT asociado con la esquizofrenia (Williams, Preece et al. 2004), que también ha sido asociado con una reducción de la respuesta bilateral occipital en un nivel de procesamiento visual bajo en pacientes con esquizofrenia (Donohoe, Morris et al. 2008).

En poblaciones asiáticas, esta relación también ha sido respaldada. Así, en población japonesa, se analizaron 12 SNPs del gen de la disbindina, no encontrándose diferencias en las distribuciones de las frecuencias alélicas o distribución de genotipos. Se encontraron diferencias significativas en los pacientes y los controles en las frecuencias de un haplotipo formado por 10 marcadores con una $p=0,006$ (Tochigi, Zhang et al. 2006). En población china, (Yu-hui Sun, Yan shen et al. 2010), valoran la relación entre el gen de la disbindina y la sintomatología en la esquizofrenia en una muestra de 285 pacientes con esquizofrenia. Detectan que el SNP rs909706 muestra una asociación alélica con los síntomas de excitación mientras que el genotipo C/G del SNP rs2619539 estaría asociado con síntomas negativos como falta de espontaneidad o pobre fluidez verbal. No detectan asociación con otros SNPs como rs742106 o rs1011313.

En población española, Vilella y cols. en 2008, en una muestra de 598 pacientes y 617 controles, encuentran una asociación de dos haplotipos con esquizofrenia, la asociación más fuerte la encuentran en un haplotipo formado por los marcadores rs875467, rs1040410 y rs6926401 que están localizados en el intron VII, con una $p=0,002$. Otro haplotipo, centrado en el SNP rs3213207 del intron V, presentaba una

$p=0,009$. En el estudio de SNPs encontraron una asociación significativa con rs1040410, rs3213207 (Vilella, Costas et al. 2008). Otro grupo, Fatjo-Vilas y cols. en 2011, realizan un estudio para valorar la asociación de la disbindina con esquizofrenia, diferenciando en este caso entre la psicosis de inicio precoz con la esquizofrenia de inicio en la edad adulta. Cuentan con una muestra de 894 caucásicos, 268 familias españolas, 268 pacientes, 483 padres y 143 hermanos. Detectan que el SNP rs760666 está significativamente asociado con el riesgo de esquizofrenia y que hay dos haplotipos que se sobre-transmitían en los pacientes: C-G-G (rs760761-rs2743864-rs1011313) y C-T (rs2619539-rs760666). Cuando realizan los análisis diferenciando entre la psicosis de inicio precoz y la de edad adulta, detectan que un haplotipo de cinco SNPs (C-T-C-G-G: rs1018381-rs2619522-rs760761-rs2743864-rs1011313) estaba sobreexpresado en la muestra de pacientes con inicio precoz, mientras que en la de comienzo de edad adulta, se encontraba un haplotipo de tres marcadores sobretransmitido (A-C-T: rs3213207-rs2619539-rs760666). Además, de estas asociaciones también detectaron que el SNP rs2619522 se asociaba con la función ejecutiva y que el SNP rs2743864, se asociaba con el cociente intelectual, aunque esta asociación se perdía al ajustar por comparaciones múltiples (Fatjo-Vilas, Papiol et al.).

En población irlandesa, otro grupo evalúa 9 SNPs en una muestra de 1021 pacientes y 626 controles irlandeses, encontrándose una asociación significativa en 4 de estos SNPs: rs2619538, rs1474605, rs3213207, rs760761, siendo este último el que mostró estar más potentemente asociado con la esquizofrenia, $p<0,000018$. También valoraron la asociación de esquizofrenia con haplotipos de disbindina, encontrando una asociación con un haplotipo formado por los alelos dominantes de 5 SNPs: rs2005976, rs760761, rs2619522, rs1018381, rs1474605, incluyendo también el alelo recesivo de rs2619538, encontrándose este último en la región 5' del gen de la disbindina y

encontrándose una asociación con $p=0,0002$. No encuentran, sin embargo, datos que apoyen la existencia de una mayor asociación en casos de historia familiar de esquizofrenia (Riley, Kuo et al. 2009).

Finalmente, Voisey y cols., en 2010, valoran la relación de 13 SNPs de la disbindina y la esquizofrenia en una muestra que incluye 160 sujetos con esquizofrenia y 250 sujetos sanos caucásicos. Encuentran una asociación estadísticamente significativa en cuatro de estos SNPs, rs1997679, rs9370826, rs4236167 y rs9370822, siendo la significación estadísticamente mayor en este último SNP, teniendo los homocigotos C para este SNP, 2,5 veces más riesgo de desarrollar esquizofrenia (Voisey, Swagell et al.).

Dentro de este grupo de estudios que encuentran una asociación del gen de la disbindina con la esquizofrenia, habría que señalar un estudio realizado para valorar la relación del gen de la disbindina con la psicosis inducida por metanfetaminas. Este estudio, se realiza en una muestra de 197 pacientes y 243 controles, detectándose que dos SNPs, rs3213207 y rs2619538 con $p=0,00003$ y $p=0,049$, respectivamente, estaban asociados con este tipo de psicosis y detectando también que el haplotipo formado por los SNPs rs2613539, rs3213207 y rs2619538, presentaba una asociación significativa, con $p=0,0005$. El haplotipo C-A-A era un haplotipo protector, $p=0,013$ y el haplotipo C-G-T era un haplotipo de riesgo para la psicosis por metanfetaminas con una $p=0,0012$.

Sin embargo, no todos los estudios replican estas asociaciones, explicándose a continuación algunos de estos estudios (Kishimoto, Ujike et al. 2008).

Morris y cols., analizan una muestra de 219 pacientes con esquizofrenia y 231 controles irlandeses, realizándose un estudio de SNPs y haplotipos, entre los SNPs

estudiados rs1047631, rs760666, rs2619539, rs3213207, rs2619542, rs2619550, rs2005976, rs760761; no encontrando una asociación significativa (Morris, McGhee et al. 2003). Tampoco encuentran esta asociación, Eun-jeong Joo y cols., fallando a la hora de encontrar una asociación entre SNPs de disbindina, rs3213207, rs760761, rs3213207, rs2619539, y haplotipos con esquizofrenia, en una muestra de 194 pacientes coreanos diagnosticados de esquizofrenia y 351 controles (Joo, Lee et al. 2006).

Mutsuddi y cols., señalan que de los cinco haplotipos mayores que se detectan en este gen, en ocho estudios que se analizan, ninguno de ellos apoyaría la asociación con esquizofrenia de la disbindina (Mutsuddi, Morris et al. 2006).

En población taiwanesa, Liu y cols. realizan un estudio valorando tanto SNPs, como haplotipos de disbindina en 693 familias taiwanesas con al menos dos hijos afectados de esquizofrenia. Entre estos SNPs: rs909706, rs1018381, rs2619522, rs2005976, rs2619528, rs1011313, rs2619539, rs3829893, rs742106, sin encontrar una asociación entre estos SNPs o haplotipos estudiados y esquizofrenia (Liu, Liu et al. 2007).

Por otra parte, en población finlandesa, Turunen y cols., también realizan un estudio para valorar la asociación de genes como la disbindina, neuroregulina y AKT1 con la esquizofrenia. Para ello estudian una muestra de 441 familias, consistente en 865 sujetos afectados. Fallan a la hora de encontrar una asociación entre 15 SNPs de la disbindina y haplotipos de ésta. Encuentran un mayor desequilibrio de ligamiento en el gen de la disbindina en esta población (Turunen, Peltonen et al. 2007).

En población alemana, Strohmaier y cols. en 2010, realizan un estudio para valorar la relación entre el gen de la disbindina y la esquizofrenia. La muestra cuenta

con 634 casos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, 776 controles y 180 padres de pacientes con un primer episodio, realizándose el genotipado de 38 SNPs de disbindina. Se estudian también dos submuestras fenotípicas, una de 147 pacientes con historia positiva de esquizofrenia y pacientes con esquizofrenia caracterizados por los resultados obtenidos en Trail making Test A y B. También valoran la existencia de interacciones entre la disbindina y 14 SNPs del gen de la COMT (Catecol-O-Metiltransferasa). No encuentran asociación entre los marcadores de disbindina y esquizofrenia o con el subgrupo de pacientes con historia familiar. Solo un SNP, rs1047631, que había sido señalado como un SNP de un haplotipo de riesgo mostraba una asociación con los resultados obtenidos en TMT-A y TMT-B, aunque tras corregir por comparaciones múltiples esta significación se perdió. Tampoco encuentran una interacción entre el gen de la disbindina y los marcadores del de la enzima COMT (Strohmaier, Frank et al.).

Finalmente, en estudios de metaanálisis, también se han encontrado datos que apoyaban esta asociación del gen de la disbindina con la esquizofrenia. Así, Lin y cols. en 2007, combinaron 12 publicaciones de asociaciones de 9 polimorfismos, incluyendo 3429 casos, 3376 controles, 721 trios. Cinco de los SNPs obtenían $p < 0,05$, aunque en el SNP rs1011313 se observó la asociación con esquizofrenia más consistente en 9 estudios (Li and He 2007). Allen y cols. en 2008, realizan otro metaanálisis en el que incluyen 2696 casos y 2849 controles, encontrándose una significación para este SNP de 0,003 (Allen, Bagade et al. 2008). Otro metaanálisis que incluía más de 6500 pacientes y más de 7000 controles, encuentra otro SNP asociado con esquizofrenia, rs3213207 (Shi et al. 2008).

Es importante señalar, a la vista de los hallazgos en distintas poblaciones, que la frecuencia de los SNPs varía según la población, así el alelo de un SNP que es frecuente en una población puede ser muy poco frecuente en otra.

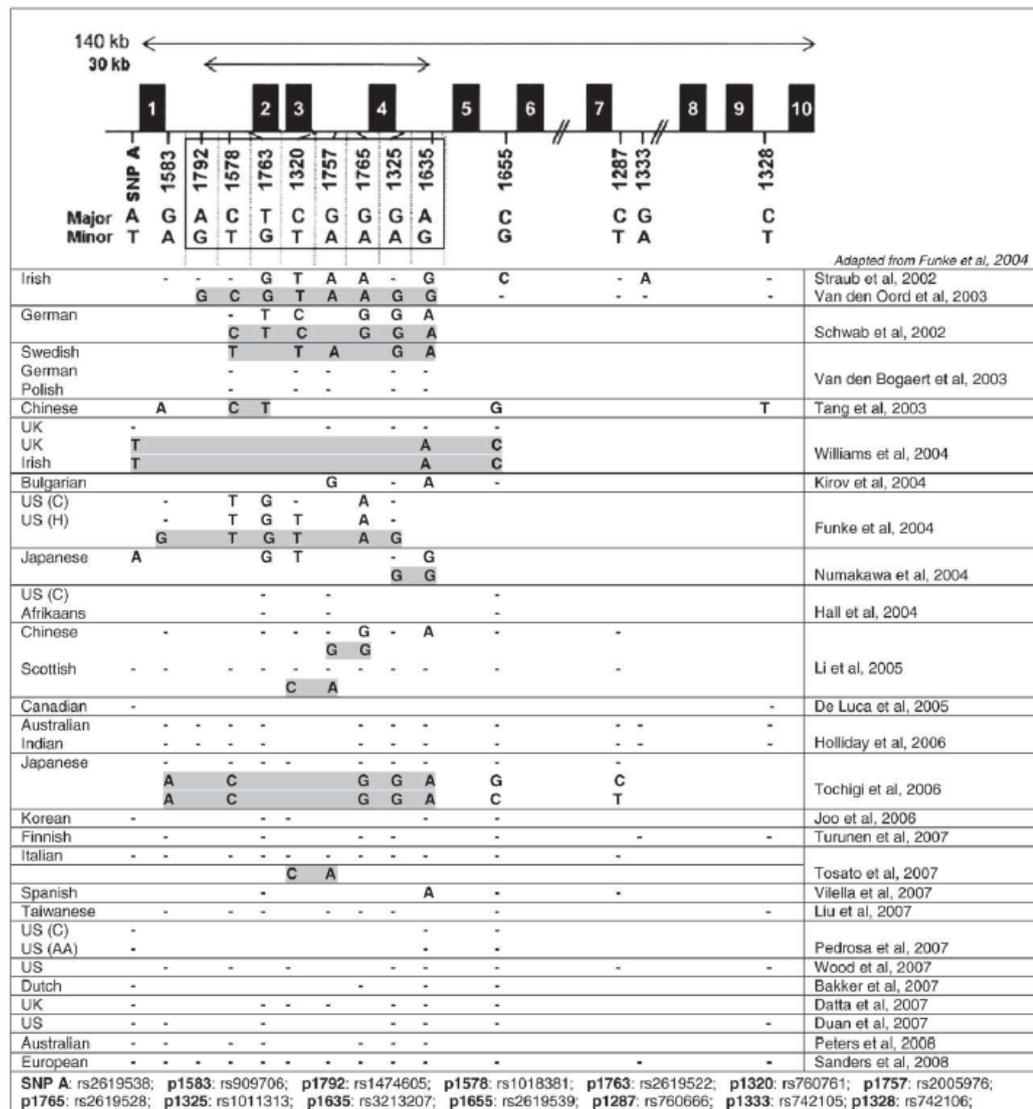


Figura 3. Tabla resumen de los estudios publicados sobre la asociación del gen de la disbindina y la esquizofrenia.

Los 8 SNPs que se han detectado formando parte de haplotipos se muestran encuadrados en la parte superior del cuadro. Si se encontraba una asociación de un SNP con esquizofrenia, se muestra el alelo que se ha encontrado asociado. El signo (-) indica que no se encontró asociación con ninguno de los alelos y las celdas en blanco indican que los SNPs no se analizaron. Los alelos que se han encontrado asociados dentro de un haplotipo están sombreados en gris. C:caucásicos, H: hispanicos, AA: africanos. El estudio de Duan et al. (2007), encontró asociación con marcadores que no eran los estudiados en los otros estudios.(Funke, Finn et al. 2004)

1.2.3.2. Áreas cerebrales postmortem y expresión del gen de la disbindina.

Se han realizado distintos estudios para valorar la expresión de este gen en determinadas áreas cerebrales que se han relacionado con la esquizofrenia. En esta línea, en estudios con humanos se encontró que los niveles de mRNA de la disbindina se encontraban reducidos en la región prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia, así como en la sustancia negra, aunque en esta última localización no alcanzaba una significación estadística. También se detectó expresión del mRNA de la disbindina en la corteza temporal y frontal, áreas implicadas en la memoria declarativa (hipocampo y corteza entorrinal) y la memoria de trabajo (región prefrontal dorsolateral) (Weickert and Kleinman 1998). En cerebros postmortem de sujetos con esquizofrenia, también se encontró menor expresión de DTNBP1 entre -18% y -42% en las capas internas del girus dentatus (Talbot, Eidem et al. 2004; Weickert, Straub et al. 2004). Otros autores han señalado la prevalencia de la disbindina en los axones y particularmente dentro de las terminaciones sinápticas como las fibras mossy en el hipocampo, el núcleo dorsal y el cerebelo (Benson, Newey et al. 2001).

La amígdala ha sido otra área donde también se ha detectado la expresión del gen de la disbindina, habiendo recibido esta localización menor atención en la investigación de la patogenia de la esquizofrenia, aunque ha sido implicado en las respuestas emocionales aberrantes de pacientes con esta patología (Grossberg, Bullock et al. 2008).

Bray et al en 2005, demostraron que el alelo A del SNP rs1047631, que había sido incluido en el haplotipo de riesgo en la muestra de Cardiff, se asociaba con una

reducción de la expresión cortical del mRNA de la disbindina, así el alelo G de este SNP se asociaba con un aumento del 17-19% de los niveles del mRNA de la disbindina (Bray, Preece et al. 2005). Este SNP estaría localizado en una región 3'UTR, una importante región en la regulación de la expresión génica. Variaciones en estas regiones se han propuesto como la mayor fuente de diferencias interindividuales en cambios cuantitativos de rasgos (Mattick and Makunin 2006). Además, se ha señalado que este SNP está localizado dentro de una región de micro RNA, que apoyaría la teoría de que esta región está implicada en la regulación génica (Luciano, Miyajima et al. 2009).

1.2.3.3. Disbindina y su relación con neurotransmisores

La disbindina está implicada en el tráfico intracelular de lisosomas y de otras organelas relacionadas y tiene un papel importante para la homeostasis sináptica (Talbot, Cho et al. 2006; Dickman and Davis 2009). En base a esto se ha relacionado el gen de la disbindina con alteraciones en distintos neurotransmisores, como la dopamina y el glutamato.

Así, alteraciones en la disbindina se han relacionado con la neurotransmisión excitatoria en región prefrontal dorsolateral e hipotálamicas en esquizofrenia. Talbot y cols. investigaron la expresión y localización de la disbindina en tejido cerebral postmortem y encontraron evidencia de la relación entre DTNBP1 y la neurotransmisión glutamatérgica en hipocampo, hallando una reducción de la expresión de la disbindina a nivel presináptico en diversas regiones hipocámpales y una relación inversa entre la disbindina presináptica y las vesículas de transportador de glutamato (VGluT-1). Estos hallazgos apoyarían el que la disminución de la disbindina endógena daría lugar a una disminución de la liberación de glutamato. Una posible interpretación es que la reducción de la expresión de la disbindina debido a determinados

polimorfismos de DTNBP-1, tendrían como resultado alteraciones en la función de BLOC-1, produciendo alteraciones de las señales intracelulares de tráfico de las vesículas de glutamato y produciendo una disminución de la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas, habiéndose observado ésto predominantemente en la formación hipocampal. Dichas alteraciones podrían producir una alteración en el procesamiento normal de la información y una disminución de la plasticidad sináptica (Talbot, Eidem et al. 2004).

Siguiendo esta línea, se observó que al bloquear la proteína de la disbindina endógena por medio del RNA silenciador, se producía una reducción de la expresión de la proteína a nivel presináptico y de la liberación de glutamato, sugiriéndose que la disbindina podría influir en la liberación de glutamato por la exocitosis, vía la regulación al alza de las moléculas presinápticas. Así en un estudio con ratones Sandy, se han detectado hallazgos que apoyarían esta función de la disbindina en la regulación de exocitosis y de la biogénesis a nivel neuronal, observándose que la disfunción de la disbindina, daría lugar a defectos específicos en la neurosecreción y en la morfología vesicular en las sinapsis hipocámpales como un mayor tamaño de las vesículas, una menor cantidad de liberación de vesículas, una menor probabilidad de liberación y una menor población de vesículas en el pool de vesículas preparadas para la liberación (Feng, Zhou et al. 2008).

Otra vía por la que se ha explicado la relación de la disbindina con neurotransmisores como el glutamato, ha sido el posible papel de ésta en la regulación de proteínas presinápticas como SNAP25, que es un componente del complejo proteico SNARE, implicado en el tráfico intracelular de vesículas y la liberación de neurotransmisores. De esta forma, un aumento de la expresión de la disbindina en

neuronas corticales podría aumentar la expresión de la proteína SNAP25, produciendo un aumento de la liberación de glutamato. Por el contrario, la regulación a la baja de la proteína de la disbindina, produciría el efecto contrario en la liberación de glutamato, la expresión de proteínas y la supervivencia neuronal (Numakawa, Yagasaki et al. 2004). También se ha detectado en estudios en cultivos de neuronas del cortex, la influencia de la disbindina en la liberación del glutamato mediante la exocitosis y la participación en la viabilidad neuronal a través de la PI3 fosfatidininositol kinasa-akt. (Numakawa, Yagasaki et al. 2004).

La posible relación de la disbindina con esta familia de proteínas, también se ha relacionado con la influencia de la disbindina en la liberación de dopamina, así en las neuronas del mesencéfalo, el knockdown de la disbindina aumenta la liberación de la dopamina y la expresión de la proteína SNAP25, aunque la upregulation de la disbindina no muestra efectos en la expresión de la proteína SNAP25 (Kumamoto, Matsuzaki et al. 2006). Esto se vería apoyado por el hallazgo de una alta expresión de la disbindina en el núcleo dopaminérgico, pudiendo repercutir de esta forma en la liberación de este neurotransmisor (Talbot, Eidem et al. 2004; Weickert, Straub et al. 2004). También se vería apoyado por los hallazgos en ratones Sandy (mutados para la disbindina), que presentaban niveles disminuidos de dopamina en la corteza cerebral, hipocampo e hipotálamo comparado con los ratones salvajes, demostrándose que la disbindina jugaría un papel crucial en el sistema dopaminérgico (Murotani, Ishizuka et al. 2007; Hattori, Murotani et al. 2008).

Junto al papel de la disbindina en la liberación de dopamina, se ha señalado el papel de la disbindina en el tráfico de receptores, como se explicará más adelante.

Se ha señalado que el papel de la disbindina en los sistemas dopaminérgicos y glutamatérgicos, no se haría de forma independiente, ya que ambos sistemas parecen interactuar también entre sí. Un ejemplo de esta interacción es que la hipofunción de los receptores NMDA provocaría la hiperestimulación estriatal de los receptores D2 y la estimulación de los D2 disminuiría la transmisión NMDA en los tractos glutamatérgicos corticoestriatales (Frankle, Narendran et al. 2005). Además como se ha comentado previamente, podría existir una relación entre la disbindina y la expresión de la proteína SNAP25, disminuyendo la expresión de la disbindina y con ello de esta proteína y produciéndose una menor liberación de glutamato y también alteraciones en la liberación de dopamina, así si la disbindina actúa en ambos sistemas, el glutamatérgico a nivel del cortex y el dopaminérgico a nivel del mesencéfalo, tanto los estados hipoglutamatérgicos como hiperdopaminérgicos podrían ser explicados por la reducción de la disbindina en los cerebros esquizofrénicos (Numakawa, Yagasaki et al. 2004). Esto podría significar la existencia de un feedback positivo entre los circuitos dopaminérgicos y glutamatérgicos al disminuir la expresión de disbindina en el cortex y el mesencéfalo de pacientes con esquizofrenia (Kumamoto, Matsuzaki et al. 2006).

También se ha relacionado a la disbindina con la internalización y la expresión de receptores tanto de la dopamina como del glutamato. Se ha señalado que la disbindina parece intervenir en el tráfico de receptores proteicos que son degradados tras la internalización via lisosomas, entre ellos los D2 y los NR2a. Apoyando esta hipótesis se ha detectado que los ratones con mutación para este gen muestran alteraciones en la internalización de componentes específicos de señalización del glutamato y la dopamina, y no en otros componentes del receptor cuyo transporte no está mediado por los lisosomas. A este nivel la disbindina, también podría producir una

interacción entre ambos sistemas, dopaminérgico y glutamatérgico (Jentsch, Trantham-Davidson et al. 2009).

Se han señalado también efectos sobre distintos receptores del glutamato de la disbindina según la región cerebral. Según Karlsgodt y cols., la reducción de disbindina en ratones, produce una disminución de la excitación de NMDA y de la expresión de la subunidad del receptor NMDA, NR1 y un aumento de la expresión de NR2 en la corteza prefrontal (Karlsgodt, Robleto et al.). En el hipocampo, la disminución de la disbindina produciría un aumento de la expresión en la superficie de la neurona de las subunidades del receptor NMDA, NR2a pero no NR2b, y no se verían niveles alterados de NR2a, NR2b, NR1 y glur1 al compararlos con los ratones salvajes. En ratones con la mutación del gen de la disbindina, se detectaría tanto a nivel de la corteza prefrontal como a nivel del hipocampo, un aumento de la expresión de receptores NR2a, consistente en un defecto de complejo proteico, BLOC-1 al internalizar estos receptores. Aunque los efectos de la disbindina serían distintos en la corteza prefrontal al compararlos con el hipocampo, ya que la reducción de la disbindina en el cortex prefrontal llevaría a una disminución de la expresión de receptores NR2b en la superficie y una disminución de los niveles de mRNA de NR1 (Karlsgodt, Robleto et al. ; Tang, Yang et al. 2009). Esto significaría que las reducciones de la disbindina podrían afectar de forma diferente al sistema del glutamato en la corteza prefrontal o hipocampo, aunque no quedaría claro cual es el papel de la disbindina en el sistema BLOC-1.

Respecto a las consecuencias de la disminución de la disbindina en el sistema dopaminérgico, la reducción de la disbindina parece aumentar la expresión en la superficie de los receptores D2, pero no de los D1 en las neuronas corticales (Iizuka, Sei et al. 2007; Ji, Yang et al. 2009). Esto se podría deber a un aumento de la reinserción

de los receptores D2 en la membrana neuronal, probablemente debido a un déficit en el tráfico de lisosomas. Los niveles totales de D2 y D1 no cambian en el cortex de los ratones que tienen mutación para la disbindina al compararlo con los ratones salvajes, solo aumentarían los D2 que están en la superficie de la célula. El aumento en la superficie de los receptores D2 produciría un aumento de la sensibilidad a los agonistas D2, tanto en tema de comportamiento como de excitabilidad de las interneuronas de la capa V y la neuronas piramidales de la capa II/III (Ji, Yang et al. 2009). Esto podría tener importantes implicaciones en la práctica clínica ya que la disminución de la disbindina podría provocar diferencias importantes en la eficacia y dosificación de los fármacos que actúan sobre D2.

Este aumento de los receptores D2 en la superficie de la célula en los ratones mutados para el gen de la disbindina, puede tener efectos tanto a nivel regional como celular. En la capa V de la corteza prefrontal, la excitabilidad de las interneuronas está disminuida, no así, la de las neuronas piramidales (Ji, Yang et al. 2009). Por el contrario, en las capas más superficiales II/III de la corteza prefrontal, los déficits de la disbindina aumentarían la excitabilidad de las neuronas piramidales no de las interneuronas (Papaleo, Yang et al.). Estos resultados implicarían alteraciones de un microcircuito en la corteza prefrontal. Por lo tanto, la reducción de la disbindina produciría un aumento de la actividad D2 y alteraciones de excitabilidad de microcircuitos en la corteza prefrontal, ambos mecanismo implicados en la esquizofrenia y en los déficits cognitivos (Winterer, Coppola et al. 2004).

	Frontal cortex	Hippocampus
Glutamate	↑ surface NR2A ⁽¹²⁾	↑ surface NR2A ⁽¹²⁾
		= total NR2A ⁽¹²⁾
	↓ surface NR2B ⁽¹²⁾	= surface NR2B ⁽¹²⁾
		= total NR2B ⁽¹²⁾
	= AMPA-mediated current, layer V/VI ⁽¹³⁾	= AMPA-mediated current ⁽¹²⁾
	↓ NMDA-mediated current, layer V/VI ⁽¹³⁾	↑ NMDA-mediated current ⁽¹²⁾
	↓ NR1 mRNA ⁽¹³⁾	= total NR1 ⁽¹²⁾
	= total GluR1 ⁽¹²⁾	
Dopamine	↑ surface D2 ⁽¹¹⁾	
	= total D2 ⁽¹¹⁾	
	= surface D1 ⁽¹¹⁾	
	= total D1 ⁽¹¹⁾	
Neuronal excitability	= interneurons, layer II/III ⁽¹⁶⁾	
	↓ interneurons, layer V ⁽¹¹⁾	
	↑ pyramidal, layer II/III ⁽¹⁶⁾	
	= pyramidal, layer V ⁽¹¹⁾	

Figura 4. Cuadro resumen sobre el gen de la disbindina y alteraciones neurotransmisores.

Cuadro resumen de alteraciones producidas por gen de la disbindina en relación con los neurotransmisores, glutamato y dopamina, así como con la excitabilidad neuronal dependiendo de área cerebral, corteza prefrontal o hipocampo (Papaleo and Weinberger).

También el neurotransmisor GABA, se ha relacionado con la disbindina debido a que en células de cultivo se ha visto que la distrofina se localizaba extensamente con los receptores del ácido alfa 2γaminoburico, situados éstos frente a las terminaciones presinápticas que contienen GABA (Brunig, Suter et al. 2002). Otras proteínas de este complejo proteico como la introdina y βDextroglicano también se agrupaban en las sinapsis gabaérgicas, sugiriendo que este complejo proteico podría encontrarse en regiones postsinápticas inhibitorias. Es posible que este grupo proteico juegue un papel único en este campo de sinapsis inhibitorias y que este papel este alterado en la

esquizofrenia. En relación a este neurotransmisor, existe una amplia evidencia de alteraciones de éste en la esquizofrenia (Hyde, Lipska et al.).

Otros neurotransmisores con los que se ha relacionado la disbindina, son la serotonina y la noradrenalina. Así Andreou y cols. en 2010, detectan que dos polimorfismos de este gen, el rs2619538 y rs760666, estarían relacionados con las concentraciones en líquido cefalorraquídeo de HVA y 5-HIAA, mientras que el rs909706, mostró asociación solo con ácido homovalínico. Tras corregir para comparaciones múltiples, solo el SNP rs2619538 se mostraba significativamente asociado con las concentraciones de HVA y 5-HIAA, no encontrándose relación por lo tanto con el metabolito de la noradrenalina. Estos resultados muestran que las variaciones genéticas del gen de la disbindina pueden afectar la regulación de la dopamina y la serotonina en el sistema nervioso central de sujetos sanos. Estos autores hipotetizan que la influencia en el sistema de la serotonina por parte de la disbindina, puede ser una influencia indirecta por la vía dopaminérgica (Andreou, Saetre et al.).

Otros estudios en ratones Sandy, han detectado que estos ratones tenían una reducción de la dopamina en el cortex no frontal, el hipocampo y el hipotálamo, la proporción de ácido homovalínico respecto a dopamina fue significativamente mayor en el cortex (Murotani, Ishizuka et al. 2007) y que la liberación de dopamina dependiente de canales KCL evocados, estaba significativamente disminuida en la corteza prefrontal. También encontraron una reducción basal de la concentración de serotonina y una falta de despolarización de los canales KCL evocados para la liberación de serotonina, en la corteza prefrontal en ratones al compararlo con los ratones salvajes (Nagai, Kitahara et al.).

Por lo tanto, se ha observado que el gen de la disbindina se expresa extensamente en el cerebro, incluyendo regiones como el cortex prefrontal, temporal, hipocampo, caudado, putamen, núcleo acumbens, amígdala y mesencéfalo. La disbindina afectaría la liberación de neurotransmisores como dopamina, glutamato y GABA y serotonina, así como la expresión de receptores dopaminérgicos y glutamatergicos, habiéndose descrito la importancia de estos dos sistemas en la esquizofrenia, sintomatología y cognición.

1.3. GEN DE LA DISBINDINA Y SINTOMATOLOGIA EN PSICOSIS NO AFECTIVA

Dado que en este estudio se va a valorar la posible relación entre las variantes genéticas de la disbindina y las manifestaciones clínicas y edad de inicio de este trastorno, en este capítulo inicialmente se explicará ambas variables, recogándose posteriormente los estudios sobre éstas en relación con el gen de la disbindina.

1.3.1. Edad de inicio y sintomatología en psicosis no afectiva

1.3.1.1. Edad de inicio en psicosis

La esquizofrenia es un síndrome clínico que presenta una psicopatología variable, que afecta la cognición, las emociones, la percepción y otros aspectos del comportamiento. La expresión de estas manifestaciones es diferente en cada paciente y varía con el tiempo.

La edad de aparición de la enfermedad es diferente para los hombres y las mujeres. Así, en el caso de los varones, el pico de incidencia se sitúa al final de la pubertad e inicio de la edad adulta, entre los 18 y los 25 años. Para el caso de las mujeres, la edad de inicio se sitúa en torno a los 23 y los 35 años. Entre posibles factores que puedan influir en la edad de debut de la psicosis se ha señalado el consumo de cannabis. Un reciente metaanálisis, realizado con 443 artículos, observa que la edad de inicio de la psicosis en pacientes consumidores de cannabis era de 2,7 años de media menor que los no consumidores ($DS = -0,414$). También se ha señalado un efecto dosis-respuesta, es decir, a mayor consumo, precoz edad en el debut de la sintomatología

psicótica, así como la relación entre la precoz edad de inicio en el consumo y la mayor influencia en la edad de inicio de la psicosis. (Large, Sharma et al.).

Algunos estudios han señalado que los hombres tienen más probabilidades de sufrir alteraciones debido a los síntomas negativos (descritos a continuación), que las mujeres, y que éstas presentan más probabilidades de tener un mejor comportamiento social que los hombres antes del inicio de la enfermedad.

1.3.1.2. Sintomatología en psicosis

Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia y de los trastornos esquizofreniformes son diversas y pueden cambiar a lo largo del tiempo. Mientras muchos síntomas son obvios, como las alucinaciones, otros pueden ser relativamente sutiles como el aplanamiento afectivo o la incongruencia.

Se han desarrollado varios métodos para describir y clasificar los múltiples síntomas de la esquizofrenia. Mientras que las definiciones anteriores hacían hincapié en la experiencia psicológica subjetiva e interna y definían la psicosis como “un deterioro en la prueba de realidad”. Recientemente, la psicosis se ha definido como la presencia de alucinaciones e ideas delirantes. Dada la gran variedad de síntomas que se observan en la esquizofrenia, los científicos y clínicos han intentado simplificar la descripción del cuadro clínico dividiéndolo en subgrupos de síntomas, como los síntomas positivos y negativos, que es la subdivisión más utilizada.

El concepto de síntomas positivos y negativos fue formulado por primera vez por el neurólogo británico John Hurler Jackson (1931). Jackson consideraba que los síntomas positivos reflejaban fenómenos de liberación que ocurrían en regiones

cerebrales filogenéticamente más evolucionadas, causados por una lesión en el cerebro a un nivel más primitivo. Por su parte, los síntomas negativos simplemente representaban una disolución o una pérdida de la función cerebral. Las definiciones actuales de los síntomas positivos y negativos son una ampliación de estas ideas.

Los síntomas positivos incluyen alucinaciones, ideas delirantes, un trastorno formal positivo del pensamiento (manifestándose como una incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad o falta de lógica) y un comportamiento extravagante o desorganizado reflejan una distorsión o exageración de funciones que están normalmente presentes. Por ejemplo, las alucinaciones son una distorsión o exageración de la función de los sistemas perceptivos del cerebro, la persona experimenta una percepción en ausencia de un estímulo externo.

Los síntomas negativos suponen una deficiencia en la actividad mental que normalmente está presente. Por ejemplo, algunos pacientes muestran alogia (es decir, una notable pobreza del lenguaje o del contenido del lenguaje). Otros presentan aplanamiento afectivo, anhedonia/asociabilidad (incapacidad para experimentar placer, pocos contactos sociales), abulia/apatía (anergia, falta de persistencia en el trabajo o en la escuela) y deterioro atencional. Estos síntomas negativos o deficitarios no solo son complicados de tratar y responden menos a los neurolepticos en comparación con los síntomas positivos, sino que son más disruptivos porque dejan al paciente inerte y desmotivado.

Estudios posteriores han sugerido que estos síntomas reflejan dimensiones y no tanto categorías diferenciadas de psicopatología y que existen tres dimensiones en lugar de dos (Andreasen and Olsen 1982; Bilder, Mukherjee et al. 1985; Liddle, Barnes et al.

1989; Arndt, Andreasen et al. 1995). Los síntomas positivos serían subdivididos en dos dimensiones: de psicoticismo (ideas delirantes y alucinaciones) y desorganización (desorganización de el lenguaje y en el comportamiento y afecto inapropiados). Los síntomas negativos (o deficitarios) representan una tercera dimensión.

Crow (1980) ha propuesto un método para clasificar a los pacientes esquizofrénicos en función de la presencia de síntomas positivos o negativos. Ha designado a los pacientes esquizofrénicos con predominio de síntomas positivos como tipo I y a los que presentan mayoritariamente síntomas negativos como tipo II (Crow 1980). Sin embargo, en la práctica los pacientes suelen presentar una combinación de síntomas positivos y negativos (Andreasen, Flaum et al. 1990).

A continuación se recogen las tres dimensiones sintomatológicas:

- Dimensión psicótica:

Esta dimensión hace referencia a dos síntomas psicóticos clásicos que reflejan la confusión del paciente respecto a la pérdida de límites entre él y el mundo externo: alucinaciones e ideas delirantes. Ambos síntomas reflejan una pérdida de los límites del yo, por lo que el paciente es incapaz de distinguir entre sus propios pensamientos y percepciones y los que obtiene observando el mundo externo.

Las alucinaciones son percepciones experimentadas sin que llegue ningún estímulo externo a los órganos de los sentidos cuya calidad es similar a una percepción real. El individuo las vive en el espacio exterior o bien en su propio cuerpo, pero no como procedentes de su mente o de su imaginación. Los pacientes con esquizofrenia suelen tener alucinaciones auditivas, visuales, táctiles, gustativas, olfativas o una

combinación de ellas. Las alucinaciones auditivas son las observadas con mayor frecuencia en la esquizofrenia.

Las ideas delirantes son una perturbación en el pensamiento inferencial más que una percepción. Son creencias sostenidas firmemente como reales; el juicio de falsedad siempre debe realizarse dentro del contexto educacional y cultural de la persona. Las ideas delirantes que se producen en los pacientes con esquizofrenia pueden ser somáticas, de grandeza, religiosas, nihilistas o persecutorias. Aunque ninguna de ellas es específica de la esquizofrenia.

Las alucinaciones de primer rango fueron descritas por Schneider como voces prolongadas, claramente audibles, que con frecuencia comentan las acciones de una persona, discuten entre ellas acerca del paciente o repiten en alto los pensamientos de éste (Mellor 1970). Las ideas delirantes de primer rango eran las de difusión del pensamiento, robo del pensamiento, inserción del pensamiento o ideas delirantes de control. Algunos trabajos indican que solo alrededor de un 20% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas de primer rango. Los síntomas de primer rango no son específicos de la esquizofrenia (Andreasen and Akiskal 1983).

- Dimensión de desorganización:

La dimensión de desorganización incluye el lenguaje desorganizado, el comportamiento desorganizado o extravagante y el afecto inapropiado.

Bleuler consideró el lenguaje desorganizado o trastorno del pensamiento, el síntoma más importante de la esquizofrenia. Históricamente los trastornos del pensamiento se dividían en pérdida asociativa, pensamiento ilógico, pensamiento poco

concluyente y pérdida de la capacidad para la realización de pensamientos abstractos. Se ha observado que estos trastornos del pensamiento no son exclusivos de la esquizofrenia.

Otro aspecto de esta dimensión es el comportamiento motor catatónico o desorganizado. Muchos pacientes con esquizofrenia manifiestan diversas alteraciones motoras y cambios en el comportamiento social. Las conductas motoras oscilan desde el estupor catatónico a la agitación. Entre estos trastorno motores nos encontramos con los manierismos, los movimientos involuntarios, la obediencia automática.

El deterioro del comportamiento social a menudo se observa junto con el retraimiento social. Los pacientes se abandonan y se vuelven deseados o descuidados, pudiendo también presentar otras conductas extrañas que rompen con la mayoría de las convenciones sociales, mostrando conductas groseras.

El tercer componente de esta dimensión es la incongruencia afectiva. Los pacientes pueden sonreír de manera inapropiada cuando se habla de temas neutros o tristes o reírse tontamente sin ninguna razón aparente. La incongruencia afectiva solo será considerada un síntoma de esquizofrenia cuando se presente en el contexto de otros síntomas característicos.

-Dimensión negativa:

El DSM-IV-TR enumera tres síntomas negativos característicos de la esquizofrenia: alogia, aplanamiento afectivo y abulia. Otros síntomas negativos que suelen presentarse en la esquizofrenia son la anhedonia y el deterioro atencional (Andreasen 1982; Andreasen and Olsen 1982).

La alogia se caracteriza por una disminución del lenguaje espontáneo, una tendencia a producir lenguaje vacío de contenido o de contenido limitado si la producción de lenguaje tiene una dimensión adecuada. El pensamiento pobre se expresa de manera adecuada mediante el lenguaje en muchos pacientes con esquizofrenia. Los pacientes pueden tener grandes dificultades para dar respuestas fluidas a las preguntas.

El aplanamiento o embotamiento afectivo es una reducción en la intensidad de las expresiones y las respuestas emocionales. Se pone de manifiesto por una expresión facial invariable, reducción de movimientos espontáneos, pobreza de gestos expresivos, contacto ocular reducido, falta de inflexiones vocales y lenguaje enlentecido.

La anhedonia o incapacidad de experimentar placer es muy común, siendo incapaces estos pacientes de disfrutar de actividades que previamente les daban placer.

La abulia es la pérdida de la capacidad de iniciar conductas dirigidas a objetivos y acabarlas. Representa la pérdida o la disminución de los impulsos básicos y la incapacidad de formular y perseguir planes a largo plazo.

El deterioro atencional se pone de manifiesto con la incapacidad de concentrarse o centrarse en una tarea o una pregunta.

Estos síntomas negativos pueden confundirse en ocasiones con sintomatología depresiva o sintomatología secundaria a los tratamientos antipsicóticos.

Estos síntomas negativos se han relacionado con una hipofunción de la dopamina a nivel prefrontal, señalándose una hipofrontalidad en aquellos pacientes que

presentan un predominio de estos síntomas. Si bien, en la sintomatología positiva se ha señalado la hiperactividad de la dopamina a nivel mesolímbico como causante de ésta.

1.3.2. Gen de la disbindina y asociación con sintomatología y edad de inicio en psicosis no afectiva.

El papel de la disbindina en la sintomatología en la esquizofrenia también se ha planteado, realizándose estudios con el fin de valorar posibles relaciones. A continuación se comentarán los estudios realizados con el fin de valorar la relación de las variantes genéticas del gen de la disbindina hasta el momento actual, al igual que los resultados obtenidos.

DeRosse y cols. en 2006, realizan un estudio con una muestra de 181 sujetos de esquizofrenia, con el fin de valorar el efecto del haplotipo de riesgo de la disbindina CTCTAC, en la sintomatología negativa, al haberse encontrado una asociación de este haplotipo con cognición en población con esquizofrenia (Burdick, Lencz et al. 2006). Este haplotipo está formado por los SNPs: rs1018381, rs2619522, rs760761, rs2619528, rs1011313, rs900706. Los pacientes eran valorados mediante la entrevista clínica estructurada, SCID. La sintomatología negativa recogida reflejaría la historia de sintomatología negativa a lo largo de la vida del paciente, incluyéndose dentro de esta sintomatología la abolición, alogia y aplanamiento afectivo. Estos resultados se covariaban con el cociente intelectual obtenido mediante el test Wide-range Achievement Test. Observan que los portadores del haplotipo de riesgo obtienen puntuaciones mayores en la escala de sintomatología negativa, manteniéndose estos resultados tras covariar con el cociente intelectual (DeRosse, Funke et al. 2006).

Corvin y cols. en 2009, analizan el papel del haplotipo CAT formado por los SNPs: rs2619539, rs3213207, rs2619523, que previamente estos autores habían encontrado asociado con la esquizofrenia en un estudio caso-control, en la sintomatología de pacientes con esquizofrenia. Señalan la importancia de este haplotipo ya que podría tratarse de un haplotipo que impacta en el nivel de funcionamiento del gen, por haberse relacionado con una menor expresión de la disbindina en cerebros postmortem de pacientes con esquizofrenia y ya que se detectó que los portadores de este haplotipo mostraban más déficits en la memoria de trabajo espacial y el procesamiento visual temprano que los sujetos con esquizofrenia no portadores. La sintomatología clínica es medida mediante la escala PANNS. En una muestra de 262 pacientes con esquizofrenia, observan que los portadores del haplotipo de riesgo obtienen puntuaciones menores en el factor de hostilidad y excitabilidad ($p=0,004$) con una tendencia a mayores puntuaciones en la sintomatología negativa. Estos hallazgos sugieren que esta variabilidad genética de la disbindina se asociaría con una menor excitabilidad y síntomas maníacos y con mayor sintomatología negativa (Corvin, Donohoe et al. 2008).

Tosato y cols. en 2007, realizan un estudio con el fin de analizar el papel de la disbindina en la esquizofrenia, tanto en su causalidad como en la intensidad de la sintomatología, como en la evolución. Para ello cuentan con una muestra de población italiana consistente en 106 sujetos sanos y 141 sujetos con esquizofrenia. Las pruebas utilizadas son la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y la escala para el valorar el funcionamiento global (GAF). Los SNPs que se estudiaron fueron rs2619538, rs909706, rs1018381, rs760761, rs2005976, rs2619528, rs1011313, rs3213207, rs2619539, rs760660, también se realizó un estudio de haplotipos. Al estudiar la asociación entre las variantes genéticas de la disbindina y la esquizofrenia, encuentran que el SNP

rs2619538, mostraba una tendencia a la asociación con esquizofrenia, con una $p=0,058$. Respecto a la sintomatología, los portadores del alelo A del SNP rs2619538 mostraban una asociación con determinados ítems de BPRS a los 3 años de reevaluación, en concreto la desorientación con una $p=0,05$, cuando se comparó con la evaluación sintomatológica a los 6 años se encontró una débil asociación con retraso motor, $p=0,05$ y alucinaciones, $p<0,01$. También se observa una mayor frecuencia de los haplotipos rs2619538-rs2005976 ($p=0,048$), rs760761-rs2005976-rs2005976 ($p=0,034$), rs2619538-rs909706-rs1018381 ($p=0,04$). Al valorar la relación de los haplotipos con la sintomatología encuentran una significación en el primero de estos haplotipos y desorganización conceptual o retraimiento emocional, detectándose una tendencia a menores puntuaciones en la escala GAF, sugiriéndose un mayor deterioro tanto psicopatológico como funcional (Tosato, Ruggeri et al. 2007).

Fanous y cols. en 2005, realizan un estudio para valorar la relación entre la disbindina en una muestra de 270 familias irlandesas, con 755 pacientes con esquizofrenia y la sintomatología de este grupo de pacientes. Para ello valoran el tipo de sintomatología que han presentado a lo largo de su vida, mediante una lista de síntomas (Operational criteria Checklist for Psychotic Illness). Se consideraron 5 tipos de sintomatología: alucinaciones, delirios, síntomas negativos, maníacos y depresivos. Encontraron que los pacientes que se encontraban por encima del percentil 40 de sintomatología negativa tenían una mayor probabilidad de ser portadores del haplotipo de riesgo. No se encontró asociación con otros síntomas como depresivos, alucinaciones, delirios o manía. El haplotipo estaba formado por los siguientes 8 SNPs: rs3213207, rs1011313, rs2619528, rs2005976, rs2619522, rs1018381, rs1474603 (Fanous, van den Oord et al. 2005).

Pae y cols. en 2008, realizan un estudio con una muestra de 240 pacientes con esquizofrenia coreanos. Los SNPs que se analizaron fueron rs3213207, rs1011313, rs16876759, rs2619522. Se realizó también un estudio del haplotipo rs3213207(A/G)-rs1011313(A/G), las escalas que se usaron fueron CGI (Clinical Global Impression), PANNS, y también se valoró la dosis de tratamiento farmacológico que recibían. Detectaron una asociación significativa entre las puntuaciones obtenidas en la escala PANNS tanto a nivel total como en la subescala positiva, obteniéndose puntuaciones menores en el caso de los portadores A/A, mostrándose un efecto protector de este haplotipo. El nivel de significación que se encontraba en el momento basal, era de $p=0,01$ en el caso de la puntuación PANNS total y de $p=0,02$ en la puntuación de la subescala de síntomas positivos. Al analizar las puntuaciones en el momento del alta, los niveles de significación estadístico, eran de $p=0,008$ y $p=0,005$, respectivamente. Se observaba un efecto protector del haplotipo AA en la sintomatología positiva a nivel basal (Pae, Drago et al. 2008).

Rethelyi y cols. en 2009, realizan un estudio con el fin de valorar el papel de distintos genes como NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30 y PIP5K2A en la severidad de los síntomas en la esquizofrenia. Analizan una muestra de húngara, consistente en 284 pacientes y una muestra de controles de 238 sujetos sanos. Se les realiza una versión de la escala para el síndrome deficitario (Schedule for the deficit syndrome o SDS), valorándose síntomas negativos como el aplanamiento afectivo, anhedonia, alogia, pérdida de interés, falta de iniciativa, disminución del interés social, dividiéndose de esta forma a los pacientes entre aquellos que cumplen con el síndrome deficitario y los que no. También se les valoró mediante la escala PANNS, dividiéndose posteriormente entre el factor positivo, el negativo y el factor hostilidad/excitabilidad. En el caso de la disbindina, encuentran una asociación entre el SNP rs1011313 y la esquizofrenia no

deficitaria con una $p=0,03$, no encontrándose asociación con la esquizofrenia deficitaria. En el análisis de haplotipos, encuentran una relación entre el haplotipo rs909707-rs3213207 y esquizofrenia ($p=0,05$). Al valorar las puntuaciones obtenidas en la escala PANNs, detectan una asociación del SNP rs1011313 con la sintomatología negativa ($d=0,28$) y la puntuación obtenida en la escala SDS ($d=0,021$), mientras que los SNPs rs909706, rs3213207, rs2619528 mostraron una asociación con el factor de sintomatología positiva. En el caso de RGS4 se encontró una asociación de uno de sus SNPs con el factor depresivo. En el caso de la disbindina, también se han realizado estudios en los que se valora el papel de este gen en el trastorno depresivo mayor, encontrándose una asociación importante entre el haplotipo formado por rs760761 y rs2619522 (Rethelyi, Bakker et al.).

Wessman y cols. en 2009, analizan la relación entre las variantes genéticas de la disbindina y los distintos subtipos de esquizofrenia, recogen una muestra de 292 familias finlandesas con historia de esquizofrenia, y 975 sujetos. Se valoró la sintomatología positiva y negativa utilizando la escala SAPs y SANs. También se valoró cognitivamente a los pacientes mediante una batería neurocognitiva, utilizando la Weschler Memory Scale-Revised (WMS-R), Weschler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), y la escala California Verbal Learning Test (CVLT). Se analizaron SNPs del gen DISC1, DTNBP1 y también de NRG1. Con esta muestra, señalan tres modelos de pacientes: el primer grupo con un trastorno psicótico y síntomas afectivos, el segundo grupo con síntomas nucleares de squizofrenia y el tercer grupo con ausencia de trastorno psicótico. El segundo grupo, presentaría una mayor severidad de síntomas positivos y negativos; una edad más joven de debut de la esquizofrenia, y una mayor tendencia a la cronicidad respecto al primer grupo, que presentaría una mayor presencia de sintomatología depresiva o afectiva. El tercer grupo se consideró como no afectos

por psicosis. Estos autores encuentran una asociación de los SNPs rs2619528, rs2619522 con el grupo de pacientes del segundo grupo o con síntomas nucleares de esquizofrenia. Otros SNPs que se estudiaron y con los que no se encontró asociación fueron: rs1047631, rs742106, rs875462, rs1040410, rs742105, rs760666, rs2619539, rs2743867, rs1011313, rs2743854, rs909706, rs2769561 (Wessman, Paunio et al. 2009).

Bergen y cols. en 2009, realizan un estudio con el fin de valorar la relación entre la variación de la disbindina y la sintomatología psicótica. Este estudio se realiza dentro del estudio caso-control de esquizofrenia (ICCS) de Irlanda. Realizan la entrevista clínica estructurada para el DSM-III-R del SCID con el fin de obtener las puntuaciones clínicas, obteniendo posteriormente los subgrupos de síntomas positivos, negativos y schneiderianos. Contaron con una muestra de 675 controles y 730, 868 y 675 pacientes de los subgrupos clínicos enumerados previamente, respectivamente. Los SNPs que se analizaron fueron 12 y se analizó también el haplotipo GCACTT, formado por los SNPs rs2619538, rs1474605, rs108381, rs2619522, rs760761 y rs2005976, cuya asociación con esquizofrenia había sido observada por Riley y cols. No encontraron una asociación entre este haplotipo y otros SNPs y los distintos subtipos de sintomatología, no replicando resultados hallados en otros estudios, en los que se señalaba una tendencia a la asociación de la disbindina con la sintomatología negativa. Entre las posibles explicaciones, señalan la diferencia en los subgrupos de sintomatología. En el estudio de Derosse y cols., se recogían solo tres síntomas negativos dentro del subgrupo de sintomatología negativa, mientras que en este estudio el número de síntomas negativos era mayor (Bergen, Fanous et al.).

Sun y cols. en 2010, realizan un estudio con una muestra de 285 pacientes con esquizofrenia de origen chino. Valoran la sintomatología positiva y negativa mediante la

escala PANSS y encuentran una asociación alélica entre el SNP rs909706 con la excitación $p < 0,05$, mientras que en el genotipo C/G del rs2619539, la asociación se encontraba con la sintomatología negativa y alogia ($p < 0,05$) (Sun, Shen et al.).

Wirgenes y cols. en 2009, analizan el papel del gen de la D-aminoacidooxidasa (DAO) y de la disbindina (DTNBP1), en una población de 155 sujetos con esquizofrenia de origen noruego, midiendo la sintomatología de estos pacientes mediante la escala PANSS. Encuentran una asociación entre el SNP rs3213207 del gen de la disbindina y la severidad de los síntomas negativos y la puntuación total de síntomas, así como del SNP rs2070587 del gen DAO y la puntuación total y la severidad de sintomatología ansiosa y depresiva (Wirgenes, Djurovic et al. 2009).

Respecto a los estudios sobre disbindina y la posible relación de esta con la edad de debut de la psicosis, existen pocos estudios al respecto. Fatjo-Vilas y cols. en 2011, realizan un estudio con familias en una población caucásica, donde estudian la relación de 10 SNPs de la disbindina y distintos haplotipos de riesgo de psicosis, la edad de debut de la psicosis, la función ejecutiva y el cociente intelectual en familiares de pacientes con esquizofrenia. Cuentan con una muestra para ello de 894 sujetos, de los cuales 268 son pacientes con psicosis y el 58% han tenido un debut temprano de la psicosis, definiéndose como anterior a los 18 años. Encuentran una asociación entre la psicosis de inicio precoz y el haplotipo CTCGG, formado por los SNPs rs1018381, 2619522, rs760761, rs2743864, rs1011313, así como con dos haplotipos: CT (rs760666-rs1047631) y ACT (rs2619539-rs760666-rs1047631) y debut de la psicosis en edad adulta (Fatjo-Vilas, Papiol et al.).

Gornick y cols. en 2005, también estudian las variantes genéticas de la disbindina en la psicosis de inicio precoz. Analizando una muestra de niños menores de 13 años, encuentran asociación de un SNP con el diagnóstico, así como de otros cuatro SNPs con el funcionamiento premórbido de estos niños (Gornick, Addington et al. 2005).

Tabla 1. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y su asociación con sintomatología en esquizofrenia.

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Fanous et al. 2005</u> Haplotipo de riesgo y sintomatología	250 familias irlandesas 755 sujetos con esquizofrenia	Operational criteria Checklist for Psychotic Illness: Alucinaciones, delirios, síntomas negativos, depresivos y maniacos	Haplotipo: rs3213207, rs1011313, rs2619528, rs2005976, rs2619522, rs1018301, rs1474603	Los pacientes que se encontraban por encima del percentil 40 de sintomatología negativa, tenían mayor probabilidad de ser portador del haplotipo
<u>De Rosse et al. 2006</u> Haplotipo de riesgo y sintomatología	181 sujetos con esquizofrenia	Entrevista estructurada SCID, Wide-Range achievement test	Haplotipo: CTCTAC (SNPs: rs1018381, rs2619522, rs760761, rs2619528, rs1011313, rs900706)	Los portadores del haplotipo de riesgo: >puntuaciones en sintomatología -.
<u>Corvin et al. 2007</u>	262 pacientes con esquizofrenia	PANNS	Haplotipo: rs2619539, rs3213207, rs2619523.	Haplotipo de riesgo: < puntuaciones hostilidad y excitabilidad, Tendencia a > sint -.
<u>Tosato et al. 2007</u> Asociación con esquizofrenia y sintomatología	106 sujetos sanos 141 sujetos con esquizofrenia	Brief Psychiatry Scale (BPRS) Global Assesment of functioning scale (GAF)	rs2619538, rs909706, rs1018381, rs760761, rs2005976, rs2619528, rs1011313, rs3213207, rs2619539, rs76066 Haplotipos: rs2619538-rs2005976 rs760761-rs2005976 rs2005976. rs2619538-rs909706-rs1018381	rs2619538: tendencia asociación con esquizofrenia, asociación con desorientación a los 3 años y con retraso motor y alucinaciones a los 6 años. Haplotipo rs2619538-rs2005976: > puntuación desorganización conductual y retraimiento emocional, tendencia <puntuación. GAF
<u>Chi-un Pae et al. 2008</u>	240 pacientes con esquizofrenia chinos	Clinical Global Impression (CGI), PANNS	rs3213207, rs1011313, rs16876759, rs2619522 Haplotipo: rs3213207(A/G)-rs1011313(A/G)	Portadores haplotipo:<puntuación total PANNS y síntomas+ en el momento basal y al alta. Efecto protector del haplotipo AA.
<u>Rethelye et al. 2009</u> NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, PIP5K2D y sintomatología	284 sujetos con esquizofrenia y 238 sujetos sanos	Schedule for déficit syndrom (SDS) PANNS	rs1011313, rs909706, rs3213207, rs2619528 rs909707-rs3213207,	rs1011313: esquizofrenia no deficitaria. Síntomas-y >SDS. rs909707-rs3213207: esquizofrenia rs909706, rs3213207, rs2619528: asociados con síntomas +.

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Kishimoto et al, 2008</u> Psicosis inducida por metanfetaminas	197 pacientes con esquizofrenia y 243 sujetos sanos japoneses		rs3213207, rs2619538, Haplotipo: rs2619539- rs3213207-2619528.	Haplotipo: CAA: efecto protector para esta psicosis CGT: haplotipo de riesgo.
<u>Wessman et al, 2009</u> DISC1, DTNBP1 y NRG1 y subgrupos de pacientes con esquizofrenia según sintomatología	292 familias finlandesas, 975 sujetos	PANNS, Weschler Memory Scale-Revised (WMS-R) Weschler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) Californian verbal learning test (CVLT)	rs1047631, rs742106, rs875462, rs1040410, rs742105, rs760666, rs2619539, rs2743867, rs1011313, rs2743854, rs909706, rs2769561	rs2619528 y rs2619522 se asocian con el subgrupo de pacientes con síntomas nucleares de esquizofrenia y menor sintomatología afectiva.
<u>Bergen et al, 2010</u> DTNBP1 y subgrupos de pacientes según sint +, - y schneiderianos.	Pacientes con predominio: Síntomas+: 730 Sínt-:868 Schneiderianos:675 Controles: 675	Entrevista clínica estructurada SCID	12 SNPs DTNBP1 y haplotipo GCACTT: rs2619538-rs1474605- rs108381-rs2619522, rs760761-rs2005976.	No se encuentra asociación con sintomatología -.
<u>Sun yh et al, 2010</u>	205 pacientes	PANNS	rs909706 y rs2619539	Asociaciones: rs909706 y excitación. rs2619539 y síntomas- y alogia
<u>Wirgenes et al, 2009</u> DAO y DTNBP1 y sintomatología en esquizofrenia	155 sujetos con esquizofrenia noruegos	PANNS	rs3213207	Asociación con sintomatología negativa y puntuación total PANNS
<u>Fatjo-Vilas et al, 2011</u> Edad de debut de psicosis	Muestra de familias de origen caucasiano: 894 sujetos y 268 pacientes con psicosis, 58% pacientes con debut precoz	KSADS/SOS WAIS-III/WISC-IV TMT-b, Wisconsin card sorting test controlled oral Word association test.	rs2619537, rs1018301, rs2619522, rs760761, rs2743864, rs1011313, rs3213207, rs2619539, rs760666, rs1047631.	Haplotipo: CTCGG (rs1018381-rs2619522-rs760761-rs2743864-rs1011313) se asocia con psicosis debut precoz. Haplotipo: CT(rs760666-rs1047631) y ACT(rs2619539-rs760666-rs1047631) y psicosis de inicio tardío.

1.4. GEN DE LA DISBINDINA Y COGNICIÓN EN PSICOSIS NO

AFFECTIVA

En este apartado, se comenzará realizando una revisión de los déficits cognitivos detectados en la esquizofrenia y recogiendo posteriormente una revisión sobre los hallazgos publicados sobre la influencia de este gen en la cognición.

1.4.1. Alteraciones cognitivas en psicosis no afectiva.

La alteración de la cognición en la esquizofrenia no ha pasado desapercibida a lo largo de la historia de la psiquiatría. Desde la época de Krapelin se describen alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y hoy en día numerosos estudios se realizan intentando definir las características de estas alteraciones cognitivas, dudándose de la existencia de un déficit cognitivo global o un deterioro de dominios cognitivos más específicos.

Numerosos estudios han detectado déficits en distintos dominios cognitivos en esquizofrenia (Bilder 1997; Heinrichs and Zakzanis 1998). Estos déficits cognitivos se han detectado más relacionados con el pronóstico funcional, que los síntomas positivos o negativos (Green 1996); habiendo aumentado el interés por la cognición en la esquizofrenia en los últimos tiempos y multiplicándose por cinco las publicaciones durante los años 90 sobre este tema (Green, Kern et al. 2004).

La función cognitiva se ha estudiado en pacientes con enfermedad avanzada, así como con un primer episodio psicótico e incluso en poblaciones de riesgo antes del debut de la enfermedad.

En pacientes con esquizofrenia de larga evolución, en un metaanálisis realizado se encontró un déficit moderado a severo en las 22 medidas examinadas (Heinrichs and Zakzanis 1998). Igualmente, en un estudio realizado en pacientes con un primer episodio psicótico, se detectan déficits en los distintos dominios cognitivos (Saykin, Shtasel et al. 1994; Mohamed, Paulsen et al. 1999; Addington, Brooks et al. 2003), encontrándose déficits entre 0,5 y 2 desviaciones estándar en uno de estos estudios (Bilder, Goldman et al. 2000). En nuestra comunidad, se detectaron en una muestra de primeros episodios psicóticos, déficits en la velocidad de procesamiento, función ejecutiva, destreza motora y atención sostenida (Gonzalez-Blanch, Alvarez-Jimenez et al. 2006; Gonzalez-Blanch, Crespo-Facorro et al. 2007).

Con el objetivo de disminuir las repercusiones de la medicación en la cognición y la posible neurotoxicidad de la psicosis, se realizan también investigaciones recogiendo informaciones registradas en los colegios, informaciones relativas a los nacimientos y test realizados durante el servicio militar en niños y adolescentes respectivamente, que posteriormente desarrollarían esquizofrenia, detectándose un déficit cognitivo presente incluso previo al desarrollo de la psicosis y estando ya presente en la infancia en algunos de estos casos (Jones, Rodgers et al. 1994; Gunnell, Harrison et al. 2005).

En esta misma línea, se han realizado también estudios de cognición en sujetos con un alto riesgo de desarrollar psicosis, detectándose déficits cognitivos en distintos dominios (Niendam, Bearden et al. 2003; Hawkins, Addington et al. 2004; Simon, Roth et al. 2007).

Sin embargo, algunos estudios han indicado que un porcentaje importante de pacientes con esquizofrenia obtienen puntuaciones en los test neuropsicológicos en el rango de los controles, no encontrándose deterioro cognitivo (Gonzalez-Blanch, Rodriguez-Sanchez et al. ; Palmer, Heaton et al. 1997). Otros estudios, por el contrario, sugieren que estos resultados obtenidos estarían por debajo de lo esperado atendiendo al funcionamiento premórbido, es decir, al esperado si estos pacientes no hubieran desarrollado la enfermedad, mostrándose en desacuerdo con la afirmación anterior (Gonzalez-Blanch, Rodriguez-Sanchez et al. ; David 1998; Kremen, Buka et al. 1998; Sheitman, Murray et al. 2000; Keefe, Eesley et al. 2005). En concreto uno de estos estudios encontró que el 98% de los pacientes obtenían resultados por debajo del nivel estimado según el funcionamiento premórbido basal, comparado con el 42% de los controles (Keefe, Eesley et al. 2005).

Diferentes dominios cognitivos se han detectado alterados en la esquizofrenia, atención, memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento, tareas visuoespaciales, velocidad de procesamiento o fluidez verbal. A continuación se resumen las alteraciones que se han encontrado en estos dominios cognitivos.

- **Memoria:**

La memoria es la capacidad para almacenar, retener y recordar información. Según el alcance temporal, suele hablarse de la memoria a corto plazo (consecuencia de la simple excitación de la sinapsis para reforzarla o sensibilizarla transitoriamente) y de la memoria a largo plazo (consecuencia de un reforzamiento permanente de la sinapsis gracias a la activación de ciertos genes y a la síntesis de las proteínas correspondientes). Según los dominios sobre los que opera la memoria hablaríamos de memoria episódica

(recordar incidentes concretos del pasado), semántica (recordar conceptos y asociaciones fundamentados en nuestro conocimiento general del mundo), procedimental (aprender a realizar actividades y recordarlo).

Respecto a su alteración en la esquizofrenia, han surgido diversas dudas, planteándose si existe una afectación de la memoria per se, o si esta estaría influida por el tratamiento farmacológico, la sintomatología psicótica o por la alteración de otros dominios cognitivos. Con el fin de controlar estas variables, se han realizado diversos estudios. Así en pacientes sin tratamiento pero con sintomatología clínica se detectaron alteraciones de este dominio cognitivo (Mohamed, Paulsen et al. 1999), al igual que en otros estudios en los que los sujetos estaban estabilizados clínicamente (Hoff, Riordan et al. 1992; Bilder, Goldman et al. 2000). Igualmente, se detectaron déficits en la memoria tras controlar otros dominios cognitivos como atención o funciones ejecutivas (Saykin, Shtasel et al. 1994; Aleman, Hijman et al. 1999; Joyce, Hutton et al. 2002). Apoyando todos estos datos, la afectación de la memoria independientemente de estos otros factores. La importancia de esta alteración de la memoria, se acentúa al observarse que este déficit en la memoria se correlacionaría con el funcionamiento social del paciente (Green 1996).

Diversos estudios han encontrado deterioro de este dominio tanto en pacientes con un primer episodio psicótico, pacientes crónicos, así como en familiares sanos de los pacientes o sujetos con alto riesgo de desarrollar (Byne, Buchsbaum et al. 2001; Cirillo and Seidman 2003; Touloupoulou, Rabe-Hesketh et al. 2003; Hurlmann, Jessen et al. 2008; Rodriguez-Sanchez, Perez-Iglesias et al. 2008). Apoyando estos datos, el componente genético de este dominio cognitivo, la heredabilidad de la memoria verbal se estima en torno al 0.47-0.61 dependiendo de la edad (Finkel 2000).

Dentro de la memoria, es necesario hablar también sobre la **memoria de trabajo**, este concepto se referiría a los sistemas involucrados en el mantenimiento y manipulación temporal de la información. Implica por tanto, el mantenimiento activo de una representación de la información y también la manipulación o capacidad para la reestructuración de dicha información. Este sistema está formado por cuatro componentes: bucle fonológico, agenda visuoespacial, buffer episódico y ejecutivo central. Los primeros proporcionarían la información y éste último la procesaría. La memoria de trabajo repercute en medidas de resolución de problemas, comprensión del lenguaje y planificación (Gold, Carpenter et al. 1997; Hutton, Puri et al. 1998).

Las alteraciones en este tipo de memoria han sido detectados en sujetos con trastorno de la personalidad esquizotípico (Gooding, Kwapil et al. 1999), con esquizofrenia y en familiares de primer orden sanos, (Park, Holzman et al. 1995), en pacientes con un primer episodio psicótico (Zanello, Curtis et al. 2009), en pacientes estables (Perry, Heaton et al. 2001), y sin medicación (Barch, Carter et al. 2001). En primeros episodios, se ha observado que se asocia al rendimiento premórbido y al número de recaídas (Simonsen, Friis et al. 2007). Dificultades en la memoria de trabajo se han relacionado con un pobre funcionamiento social y con una menor obtención de beneficios en la rehabilitación (Smith, Hull et al. 2002; Kopelowicz, Liberman et al. 2005). Su heredabilidad es moderada en muestras no clínicas (0,43-0,49) y en muestras de pacientes (0,36-0,42) (Ando, Ono et al. 2001).

Como se ha comentado previamente, diversos investigadores sugieren que estas dificultades respecto a la memoria estaría relacionado con déficits en la codificación y recuperación de la información tras el almacenaje (Paulsen, Heaton et al. 1995). Así, los pacientes con esquizofrenia codificarían la información de una forma menos profunda o

menos eficaz, es decir de forma no semántica, haciendo más difícil la recuperación posterior.

- **Atención:**

La atención es el sistema encargado de la distribución de recursos cognitivos entre los diferentes actos perceptivos o motores posibles para el organismo en un momento dado (Posner and Dehaene 1994). El trastorno atencional involucraría a las conexiones entre el tronco encefálico, tálamo y lóbulos frontales.

El déficit de atención se ha considerado un síntoma primario de la esquizofrenia, particularmente la atención sostenida y selectiva, y se ha medido, usando pruebas como el Continuos Performance Test o Stroop Task (Hepp, Maier et al. 1996; Barch, Carter et al. 2004; Tsuang, Lin et al. 2006). Usando estas tareas se han detectado déficits en familiares de pacientes con esquizofrenia (Cannon, Zorrilla et al. 1994; Harris, Adler et al. 1996; Chen, Chang et al. 2004; Sitskoorn, Aleman et al. 2004) y en primeros episodios psicóticos (Mayoral, Zabala et al. 2008), así como en sujetos con alto riesgo de desarrollar psicosis al tener familiares de primer grado con la enfermedad, en los que ya se detectó en la infancia menores niveles de atención que la población general (Niemi, Gundersen et al. 2003). También se ha detectado alterada en familiares de pacientes con esquizofrenia (Filbey, Touloupoulou et al. 2008). Otros autores, detectaron que los déficit atencionales podían predecir el desarrollo futuro de esquizofrenia en hijos de esquizofrénicos con una probabilidad del 58,3% con una baja tasa de falsos positivos en el modelo de regresión y fue, por lo tanto, considerada mejor marcador para el estudio de identificación de genes relacionados con la esquizofrenia (Erlenmeyer-Kimling, Rock et al. 2000). Se han detectado también estos déficits atencionales en

menor medida en pacientes no esquizofrénicos con trastornos del espectro esquizofrénico, como trastornos esquizoafectivos (Fleck, DelBello et al. 2004), como en sujetos con trastorno esquizotípico de la personalidad (Roitman, Cornblatt et al. 1997).

Estos déficits atencionales parecen estar presentes antes de la aparición de síntomas clínicos, y en los pacientes con esquizofrenia ya diagnosticada, dichos déficits se mantienen tanto en momentos de remisión como de exacerbación de la enfermedad (Wohlberg and Kornetsky 1973; Nuechterlein and Dawson 1984) . También se ha señalado que son independientes de la medicación, ya que se han observado tanto en pacientes naive como en pacientes a los que se les ha retirado la medicación (Finkelstein, Cannon et al. 1997). Se han señalado también, como déficits independientes de otros dominios cognitivos (Elvevag and Goldberg 2000).

Estos hallazgos han llevado a pensar que los déficits en atención es un fenotipo intermedio en la esquizofrenia y que puede ser un indicador estable de la vulnerabilidad para la esquizofrenia (Hu, Liu et al. 2000). Su heredabilidad se ha estimado en torno al 0.39-0.49 en familias sanas (Cornblatt, Risch et al. 1988) y entre el 0.48-0.62 en familiares de pacientes con esquizofrenia (Chen, Liu et al. 1998).

- **Funcionamiento psicomotor y velocidad de procesamiento**

Las habilidades psicomotoras, especialmente la velocidad de procesamiento, tienen una importancia fundamental ya que constituyen la base para el adecuado funcionamiento de otras funciones cognitivas de orden más superior. La alteración de las funciones motoras se ha identificado como una de las dimensiones principales en la cognición en esquizofrenia (Jaeger, Czobor et al. 2003).

Múltiples estudios han confirmado la existencia de un déficit en el funcionamiento motor y cognitivo de las personas enfermas de esquizofrenia, siendo principalmente consistente con un importante enlentecimiento psicomotor. Este enlentecimiento en la iniciación y ejecución de las acciones ha sido considerado y categorizado como uno de los principales síntomas negativos de la esquizofrenia y del síndrome de “pobreza psicomotora” establecido por Liddle (Liddle 1987).

En metaanálisis se ha encontrado que existe una mayor alteración de la velocidad de procesamiento que de otros dominios cognitivos en la esquizofrenia, sugiriendo estos resultados que la velocidad de procesamiento es un síntoma nuclear en el síndrome esquizofrénico (Gonzalez-Blanch, Perez-Iglesias et al. ; Genderson, Dickinson et al. 2007; Rodriguez-Sanchez, Crespo-Facorro et al. 2007). Otros autores fallan a la hora de detectar una alteración del componente motor, hablando más de una bradifenia que una bradikinesia (Mohamed, Paulsen et al. 1999).

En estudios longitudinales, se ha detectado una importante alteración de la secuenciación motora, aportándose evidencias de un enlentecimiento de la velocidad de ésta en pacientes con esquizofrenia crónica tras periodos de seguimiento de 5 o más de 10 años de enfermedad, mientras que otros dominios cognitivos se mantenían estables (Gold, Arndt et al. 1999; Kurtz, Seltzer et al. 2005). Esto también se observaba al comparar a estos pacientes con esquizofrenia de larga duración con sujetos con un primer episodio psicótico, presentando estos primeros una mayor afectación de este dominio cognitivo, señalándose un deterioro de la secuenciación motora con la evolución de la enfermedad (Sponheim, Jung et al.).

Además de detectarse alteraciones de este dominio en sujetos con esquizofrenia de larga evolución, también se detectó en familiares de pacientes con esquizofrenia, así se detectó alterado en los padres de enfermos con esquizofrenia (Appels, Sitskoorn et al. 2003), mientras que en los hijos se encontraron problemas para la coordinación de manos y brazos, así como enlentecimiento en tareas de tiempo de reacción y de velocidad perceptiva (Schreiber, Stolz-Born et al. 1992; Auerbach, Hans et al. 1993; Appels, Sitskoorn et al. 2003). Los estudios de familiares de pacientes con esquizofrenia muestran que, al igual que ocurre con otras alteraciones cognitivas, las anomalías en el funcionamiento motor podrían constituir un marcador de vulnerabilidad genética para esta enfermedad.

Siguiendo esta hipótesis, otros autores, realizaron un estudio con una cohorte de niños a los que se les examinó a los 8 meses, 4 años y 7 años, realizándose pruebas motoras. Se observó que la desviación de la coordinación motora se asociaba con esquizofrenia en la edad adulta y con familiares no afectados, sugiriéndose que un factor cofamiliar o quizás genético estaría en la base de estos déficits de la coordinación motora en la esquizofrenia (Torrey, Buka et al. 2009).

- **Funciones ejecutivas:**

Se entienden por funciones ejecutivas el conjunto de procesos cognitivos que posibilitan responder y adaptarse adecuadamente al entorno. Incluyen: a) la habilidad para diseñar un plan, b) la habilidad para preparar y ejecutar acciones, c) la capacidad para modular el nivel de actividad, d) la capacidad para integrar la conducta, e) funciones de automonitorización y de evaluación de errores durante la realización de una tarea. Su normalidad implica el concepto de flexibilidad cognitiva por el cual la

persona puede, por ejemplo, variar el plan motor sobre la marcha, realizando las correcciones adecuadas para alcanzar el fin perseguido. De algún modo este concepto se corresponde con el clásico de abstracción en algunos aspectos y con el de volición en otros. A su vez, se considera que la memoria de trabajo y el manejo de la información contextual forman parte de las funciones ejecutivas (Lezak 1994).

La relación de dicha clase de procesos con la corteza prefrontal ya fue establecida por Luria (Luria 1967). Básicamente se trataría de procesos que modulan y controlan el funcionamiento de otros procesos cognitivos.

Las alteraciones en las funciones ejecutivas han sido señaladas como síntoma nuclear de la enfermedad (Townsend, Malla et al. 2001; Rodriguez-Sanchez, Crespo-Facorro et al. 2005). En relación con las funciones ejecutivas, es conocido que los pacientes que sufren esquizofrenia presentan dificultades en la resolución de problemas y la planificación. Además, se ha visto que pacientes con un primer episodio presentan déficits severos en la secuenciación y flexibilidad organizativa (Mohamed, Paulsen et al. 1999), señalando otros autores, que los déficits que se detectan en primeros episodios se mantienen a lo largo del tiempo (Pietrzak, Snyder et al. 2009). En un estudio posterior, se ha señalado que las disfunciones ejecutivas y motoras eran relativamente menores que las alteraciones de la memoria o la atención en pacientes con un primer episodio psicótico (Bilder, Goldman et al. 2000).

Se ha enunciado que los pacientes con un primer episodio psicótico pueden tener un perfil diferente de función ejecutiva en comparación con los estados crónicos. Joyce y cols., encontraron que los pacientes con un primer episodio iniciaban las respuestas más rápidamente que los controles, llevándoles posteriormente el mismo tiempo completar

las tareas (Joyce, Hutton et al. 2002). Sin embargo, los pacientes más crónicos presentaban un tiempo normal de pensamiento de iniciación de movimientos, mientras que eran más lentos a la hora de completar los movimientos siguientes que los controles (De Luca, Wood et al. 2003). También, sugirieron que los procesos psicopatológicos responsables de las alteraciones ejecutivas están ya presentes en los primeros episodios, empeorando posteriormente con la evolución de la enfermedad (Joyce, Hutton et al. 2002). Esta hipótesis se vería apoyada por los resultados obtenidos en estudios con población de alto riesgo, en los que se observaba una mayor dificultad en tareas de secuenciación, categorización y flexibilidad cognitiva (Schubert and McNeil 2007; Fis, Cetin et al. 2008). También en pacientes de edad avanzada, se han encontrado evidencias de que a estas edades se produce un deterioro relacionado con la edad en el procesamiento de información compleja y de las funciones ejecutivas en la esquizofrenia (Fucetola, Seidman et al. 2000; Granholm, Morris et al. 2000; Bowie, Reichenberg et al. 2008).

1.4.2. Gen de la disbindina y alteraciones cognitivas en psicosis no afectiva.

Tras relatar los déficits detectados de los distintos dominios cognitivos en la esquizofrenia, será necesario valorar los distintos hallazgos en investigaciones recientes entre la disbindina y la cognición en esquizofrenia.

El papel de la disbindina en la cognición fue apoyado a raíz del mapeo de la región 6p24-22, en el que se identificó que distintas variantes de este gen se asociaban con un mayor riesgo de esquizofrenia, siendo posteriormente replicado en otras poblaciones. Estudios posteriores sugirieron que esta región se asociaba con un subtipo de esquizofrenia caracteriza por un déficit cognitivo dominante (Hallmayer, Kalaydjieva et al. 2005), mientras otro estudio encontró un haplotipo protector contra la

esquizofrenia que se asociaba con un mayor nivel educacional en pacientes con esquizofrenia (Williams, Preece et al. 2004).

Una relación entre la disbindina y la inteligencia en población normal, ha sido demostrada en estudios de ligamiento (Luciano, Wright et al. 2006), sugiriéndose que la asociación entre disbindina y esquizofrenia podría deberse a una relación del gen de la disbindina con la cognición en general, al encontrarse asociada también con cognición en población no enferma.

Junto a estos datos, el papel de la disbindina en la cognición se vería apoyada por los resultados observados en dos estudios postmortem en los que se detectaron reducciones en la expresión de la disbindina en la región hipocampal (Talbot, Eidem et al. 2004) y en la corteza dosolateral prefrontal (Weickert, Straub et al. 2004), estando disminuido en pacientes fallecidos con esquizofrenia. Otros autores encontraron evidencias del impacto de la disbindina en la transmisión del glutamato (Numakawa, Yagasaki et al. 2004; Talbot, Eidem et al. 2004), asociado con numerosos procesos cognitivos en los que se basa la neurocognición, incluyendo la potenciación a largo plazo del hipocampo (Tyler, Alonso et al. 2002).

A continuación, se aportaran los estudios realizados para valorar esta posible relación entre el gen de la disbindina y la cognición tanto en sujetos sanos como en pacientes con esquizofrenia.

Relativo a la relación entre habilidad cognitiva general y disbindina, Burdick y cols., realizan un estudio analizando la relación entre el haplotipo CTCTAC, formado por los SNPs: rs1018381, rs2619522, rs760761, rs2619528, rs1011313, rs900706, que en estudios previos habían observado que estaba sobrerrepresentado en pacientes

caucásicos en comparación con controles sanos, y la habilidad cognitiva general, calculada por el índice de funcionamiento cognitivo general (valor g). La muestra consistía en 213 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo y 126 voluntarios sanos. Este valor g fue calculado utilizando una batería neuropsicológica de tests que incluía: Wide Range Achievement Test Reading Sub-test, Digit Span, Continuous Performance Test, California Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Test y el Trail-making Test A. El estudio se realizó con una muestra que incluía pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y voluntarios sanos. Se hipotetizaba que los portadores del haplotipo, que se había encontrado asociado con un mayor riesgo de esquizofrenia, obtendrían valores g menores que aquellos sujetos que no eran portadores de dicho haplotipo. Obtuvieron resultados a favor de que este haplotipo de riesgo, CTCTAC, que se asociaba con unos menores valores de g, tanto en pacientes como en controles. También encontraron que los portadores del alelo T del SNP rs1018381, que previamente habían estudiado, estaba asociado con valores menores obtenidos de g en ambos grupos (Burdick, Lencz et al. 2006). Estos resultados serían compatibles con estudios previos (Williams, Preece et al. 2004; Hallmayer, Kalaydjieva et al. 2005; Posthuma, Luciano et al. 2005). Así, Williams y cols. aportaban evidencias de la existencia de una asociación entre la inteligencia y la región cromosómica que contiene el gen de la disbindina; mientras Hallmayer y cols., sugerían que la asociación de la esquizofrenia con la región 6p se relacionaría con un subgrupo de pacientes con esquizofrenia con déficits cognitivos y alteraciones estructurales. Finalmente, Williams y cols., hipotetizaron la relación entre disbindina y cognición basado en la relación observada entre el nivel educacional alcanzado y un haplotipo de la disbindina. Estos autores especulaban que los resultados obtenidos en estos haplotipos de riesgo pudieran deberse a una reducción de la expresión de la disbindina

que produjera una disminución de los niveles de glutamato, neurotransmisor que se ha relacionado con la cognición.

Posteriormente este mismo grupo de Burdick, estudian la relación entre este haplotipo de riesgo, CTCTAC y el deterioro intelectual posterior en una muestra de 183 pacientes con esquizofrenia. Para valorar este deterioro, calculan el cociente intelectual premórbido, usando el test Wide Range Achievement Test-Third Edition-Reading Subtest (WRAT-3), y el valor g, o habilidad cognitiva general, calculado con la batería cognitiva explicada previamente. Estos autores observan un deterioro significativamente mayor en los pacientes portadores de este haplotipo de riesgo, así en los portadores se observaba una disminución de 13,5 unidades en el CI y en los no portadores de 8,7. Este estudio sugeriría que la disbindina influiría en el deterioro intelectual en la esquizofrenia y podría constituir una de las causas de la heterogeneidad de la evolución de la cognición en la esquizofrenia (Burdick, Goldberg et al. 2007).

Donohoe y cols. encontraron una asociación entre un haplotipo de riesgo de la disbindina en la esquizofrenia y la cognición. Este haplotipo está formado por los alelos C-A-T de los siguientes SNPs: rs2619539, rs3213207, rs2619538. La muestra consiste en 52 pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, 24 pacientes portadores del alelo de riesgo y 28 no portadores. La memoria verbal y espacial, la memoria de trabajo y el control atencional fueron medidos usando la Weschler Memory Scale (WMS), Cambridge Automated Test Battery (CANTAB), Continuous Performance Test (CPT). El cociente intelectual premórbido fue medido con el Weschler Test of Adult Reading (WTAR), también se realizó la prueba GO/no Go. Se observó que los pacientes portadores del haplotipo de riesgo realizaban peor las tareas de memoria espacial de trabajo en comparación con los no portadores; este genotipo explicaría el 12% de la

varianza en los resultados de las pruebas. No detectaron sin embargo, una asociación entre este haplotipo y la atención o memoria episódica, aunque detectaron una tendencia hacia la asociación la prueba Go-No go, que mediría la capacidad de inhibir una respuesta (Donohoe, Morris et al. 2007). En relación con esto último, estos hallazgos coincidirían con Fallgatter y cols. (Fallgatter, Herrmann et al. 2006), que usando un índice neurofisiológico de este mismo paradigma en una muestra sana, encontró una asociación con dos SNPs que se habían asociado previamente con la esquizofrenia (Schwab, Knapp et al. 2003; van den Oord, Sullivan et al. 2003). Además, previamente Donohoe y cols. habían observado que la varianza en la memoria de trabajo estaría asociada con el índice cognitivo general en la esquizofrenia, exceptuando el control atencional (Donohoe, Clarke et al. 2006), lo cual apoyaría los resultados obtenidos en el estudio previo de Burdick (Burdick, Lencz et al. 2006), en el que encuentran una asociación con la habilidad cognitiva general y la disbindina. Los resultados de este estudio sugerirían que el aumento del riesgo de esquizofrenia que se observa en relación a la disbindina, podría estar mediado por su influencia en la memoria de trabajo.

Zinkstok y cols. en 2007, realizaron un estudio para analizar la relación entre la disbindina y la inteligencia. Para ello, eligieron 7 marcadores que se había demostrado estaban asociados con la esquizofrenia en estudios previos, 6 de estos marcadores habían sido señalados por Straub y cols. (Straub, MacLean et al. 2002), rs2619539, rs3213207, rs1011313, rs2619528, rs760761, rs2619522 y otro había sido señalado por Williams y cols. (Williams, Preece et al. 2004), rs2619538. La muestra consistía en 76 pacientes con un primer episodio psicótico, 31 hermanos sanos y 31 sujetos control. La prueba cognitiva que se valoró fue el Wechsler Adult Intelligence test (WAIS III). Encontraron una fuerte asociación entre los cocientes intelectuales de los 3 grupos y el SNP rs760761 (Zinkstok, de Wilde et al. 2007). Los resultados obtenidos eran

parcialmente consistentes con los obtenidos por Fallgatter y cols. (Fallgatter, Herrmann et al. 2006), quienes observaron que la variante GG del rs2619528 y la variante CC del rs760761 se asociaban con la función cerebral prefrontal medida en adultos sanos electrofisiológicamente, discrepando en la variante de este último SNPs, que mientras que en este último estudio mostraba alteraciones electrofisiológicas a nivel prefrontal, en el estudio de Zinkstok y cols., se relacionaba con unos mejores resultados en las pruebas cognitivas.

Sin embargo, recientemente Hashimoto y cols., estudiaron la relación entre el gen de la disbindina y la cognición en una muestra de 70 pacientes esquizofrénicos japoneses y 165 voluntarios sanos. Para ello eligieron el SNP rs2619539, que había sido asociado por Straub y cols., como marcador de riesgo de la esquizofrenia. Los tests cognitivos elegidos fueron la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) y la versión completa del Weschler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-III). La muestra consistía en pacientes con esquizofrenia y controles sanos no observándose relación con el cociente intelectual en pacientes con esquizofrenia, y detectándose que los portadores GG de este SNP realizaban mejor las pruebas de memoria verbal que los portadores CC, pero realizaban peor otras pruebas como las de dibujos complejos que los controles. No se pudo encontrar una asociación entre este SNP y el cociente intelectual en esta muestra de sujetos japoneses, aunque se encontró que las 3 subcategorías del WAIS-R, se asociaban con este SNP en sujetos controles. Como explicaciones a la discrepancia con otros estudios que observaban relación entre la disbindina y la cognición, estos autores señalaban la posibilidad de variaciones genéticas en distintas poblaciones. Ante la aparente inconsistencia de los resultados obtenidos en los controles, los autores hablaban de la diversidad de los dominios cognitivos humanos, pudiendo una persona tener más desarrollados unos dominios que otros (Hashimoto, Noguchi et al. 2009).

Estos mismos autores, estudiaron la variación genética de la disbindina y su relación con la memoria en controles sanos. Para ello eligen un haplotipo que se había detectado como protector frente a la esquizofrenia y una muestra con 70 pacientes con esquizofrenia y 165 controles sanos. La prueba cognitiva que se utilizó fue la Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). Se observó que los controles sanos portadores de este haplotipo protector obtenían mejores resultados en diversos dominios de la memoria, comparados con los no portadores. Sin embargo, el efecto de este genotipo no se encontraba en los pacientes con esquizofrenia. Tampoco se observó que este haplotipo tuviese efecto sobre el cociente intelectual. Este estudio sugiere que la disbindina puede tener un impacto en el funcionamiento de la memoria (Hashimoto, Noguchi et al.).

Con el fin de estudiar si las variantes genéticas de la disbindina modulan la función prefrontal en los pacientes con esquizofrenia, Fallgatter y cols. en 2010, realizaron un estudio, en el que en una muestra de 44 pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia con una media de duración de la enfermedad de 132 meses, eran valorados midiéndose el potencial No-Go-anteriorization, considerado una medida de potencial relacionado con eventos, que se ha establecido como un marcador neurofisiológico de la función prefrontal cerebral. Para medir este potencial, estos pacientes realizaba la prueba cognitiva CPT. Se analizaron 8 SNPs: rs14744588, rs2619539, rs3213207, rs 1011313, rs2619528, rs885773, rs1000117. Al analizar esta relación encontraron que en los portadores de la variante alélica AA/AG del SNPs rs2619528, se detectó una asociación con la medida electrofisiológica de la función de la corteza prefrontal. Estos hallazgos apoyarían la teoría del papel de la disbindina en la cognición, a través de su papel en esta área y en la neurotransmisión glutamatérgica (Fallgatter, Ehlis et al.). Respecto a la neuroimagen, como se comentará posteriormente,

Markov y cols. en 2010 (Markov, Krug et al.), encuentran una asociación entre la variante genética de la disbindina y la activación de la corteza frontal durante la realización de pruebas de memoria de trabajo, y así mismo Thimm y cols. lo detectan al realizar tareas de memoria episódica en sujetos sanos (Thimm, Krug et al.). Es importante señalar que este grupo también realiza este tipo de trabajo en sujetos sanos, encontrando también una asociación entre este potencial y este mismo SNPs, siendo sin embargo la relación contraria, ya que en sujetos sanos los portadores del alelo A se relacionaban con mayores valores de NGA, por lo tanto, una mejor función prefrontal. Para explicar estos hallazgos hipotetizan que los niveles de glutamato actúan similar a una U invertida, es decir, niveles bajos y niveles muy altos de glutamato, producirían un déficit en la función prefrontal, provocando déficits de aprendizaje, y una toxicidad si los niveles son elevados, siendo la función defectuosa. Señalan que el alelo G podría optimizar la función de la corteza prefrontal aumentando los niveles de glutamato, y pudiendo influir en que dichos niveles fuesen defectuosos o excesivos, pudiendo alcanzarse el nivel óptimo con el heterocigoto de este SNP. Así mismo relacionan este posible hallazgo con la diferencia de edad entre los dos grupos.

A nivel funcional, sería importante señalar que este SNP es de gran relevancia al encontrarse próximo al CN_1172734, que es una posición variable del número de copias, habiéndose observado que los sujetos que heredan variables de números de copias extraños son más frecuentemente familiares de pacientes con esquizofrenia, o pacientes que debutan con una esquizofrenia sin antecedentes familiares comparados con los sujetos sanos. Además, este SNP estaría localizado dentro de la región del factor de transcripción, Downstream immunoglobulin control element, que es crítico para la actividad de las linfocitos B. Es importante señalar que se han detectado también alteraciones del sistema inmune en pacientes con esquizofrenia, así en pacientes con un

cuadro psicótico se detectó un mayor porcentaje de los linfocitos B CD19 al compararlo con los sujetos sanos (Yamamori, Hashimoto et al.).

En 2010, Afimova y cols. realizaron un estudio para valorar el papel de la disbindina y de los receptores de la serotonina en la memoria de trabajo a corto plazo. Para ello contaron con una muestra de 695 personas, 405 pacientes y 290 sujetos sanos. Se analizaron los polimorfismos t102c y a1438g del gen 5HTR2A y los marcadores P1578, rs1018381 y P1763, rs2619522 del gen de la disbindina. La prueba cognitiva que realizan, consiste en leer a los participantes listas de 10 palabras y ver el número de palabras que repiten y las palabras erróneas o interferencias. No observaron una relación entre el marcador rs1018381 y la memoria, pero si detectaron una influencia significativa entre el polimorfismo rs2619522 y los subprocesos de la memoria de trabajo, que consistirían en imprecisión e interferencia, pero tendría solo un pequeño efecto en la producción. Los homocigotos GG obtendrían los peores resultados, así en éstos se detectaba la ausencia de un efecto normal de interferencia en pacientes y un aumento patológico en los sujetos sanos. Así, los sujetos homocigotos para GG no solo reproducían menos palabras de la segunda lista, sino también producían más errores, nombrando frecuentemente mas palabras de la primera lista, significando que estas palabras interferirían en el aprendizaje de nuevas palabras, mientras que en pacientes sucedería lo contrario, las palabras de la primera lista no interferirían en el aprendizaje de la segunda lista, lo que significaría la ausencia de interferencias. En el caso de los receptores de la serotonina, el polimorfismo T102, el genotipo CC estaría asociado con una menor productividad, sin afectar la imprecisión (Alfimova, Monakhov et al.).

Como se ha comentado previamente, Fatjo-Vilas y cols. en 2011, realizaron un estudio en una muestra de familias de origen caucásico con el fin de analizar la relación

de 10 SNPs de disbindina y determinados haplotipos, con el riesgo de psicosis, la edad de debut de psicosis (precoz o tardía), así como con el nivel cognitivo. Dentro de la valoración cognitiva, se estudió el cociente intelectual medido mediante WAIS-III y WISC-IV, y la función ejecutiva, medida con los test: Trial Making Test B, Wisconsin Card Sorting Test y Controlled Oral Word Association Test. Como se ha comentado previamente, encontraron asociaciones de distintos haplotipos con el debut temprano y tardío de la psicosis y también encontraron la asociación del SNP rs2619522 con la función ejecutiva en psicosis de inicio precoz (Fatjo-Vilas, Papiol et al.).

Stefanis y cols. en 2007, realizaron un estudio para valorar la relación entre la cognición y esquizotipia en la población general con los genes: disbindina, neuroregulina, DAOA, DAAO. Para ello analizaron en una muestra de 2243 varones militares, distintos SNPs, entre ellos los SNPs que Straub y cols. habían encontrado asociados con esquizofrenia como rs3213207 (p1635), rs2613539 (p1655), rs1011313 (p1325), rs2005976 (p1757), rs760761 (p1320), rs2619522 (p1763). Schwab y cols. también habían encontrado asociación con 3 de estos SNPs: rs3213207, rs1011313, rs760761. También se incluyó el SNP rs1018381 (p1578), que se había detectado como SNP clave en el haplotipo de riesgo que Straub y cols. habían encontrado asociado con la esquizofrenia, al igual que otros autores, Funke y cols. en 2004 (Funke, Finn et al. 2004). Se realizaron las siguientes pruebas, CPT, N-back Test versiones verbal y espacial y Antisaccadic Eyes Movement Task, Raven Progressive Matrices, Schizotypal Personality Questionary y Perceptual Aberration Scale, entre otras. Detectaron que los SNPs rs760761, rs2619522, rs1018381 estaban asociados con unas puntuaciones más bajas de esquizotipia positiva y de experiencias psicóticas positivas. Así mismo, los alelos recesivos de los SNPs rs760761 y rs2619522 se asociaban con una disminución de la atención. Es importante señalar que se encontraba un efecto

contradictorio al que se había observado en los alelos que estaban asociados con esquizofrenia (Stefanis, Trikalinos et al. 2007). Según Hallmayer y cols., aquellos pacientes con esquizofrenia en los que se detectó ese loci de ligamiento en el cromosoma 6p25-24, presentaban mayor deterioro cognitivo y obtenían unas menores puntuaciones esquizotípicas positivas, hipotetizándose en este artículo, que al haberse encontrado también una asociación entre disbindina y sintomatología negativa por DeRosse y cols. y Fanous y cols. (Fanous, van den Oord et al. 2005; DeRosse, Funke et al. 2006), más que con la sintomatología positiva, la disbindina podría producir alteraciones cognitivas y con ello una menor capacidad para elaborar sintomatología positiva.

Kircher y cols. en 2009, valoraron la asociación entre el genotipo de la disbindina, la cognición y los rasgos de personalidad en sujetos sanos. Para ello, con una muestra de sujetos sanos y el polimorfismo rs1018381, valoraron los rasgos de personalidad usando el NEO Five-Factor Inventory (Neo-FFI) y el cuestionario para personalidad esquizoide, versión reducida (SPQ-B) y los dominios cognitivos estudiados fueron el cociente intelectual, la fluencia verbal, atención, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. Se observaron resultados más bajos en SPQ-B y en la escala de déficits interpersonales en los portadores del alelo de riesgo A. Sin embargo no se encontraron diferencias en las variables cognitivas entre los grupos. Se concluyó que los resultados indicaban que la variabilidad genética del genotipo de la disbindina podría ejercer efectos moduladores sobre los endofenotipos de la esquizofrenia en la población (Kircher, Markov et al. 2009).

Luciano y cols. en 2009, realizaron un estudio con 3 muestras independientes de: 1054 escoceses, 1806 australianos y 745 ingleses sanos, donde se valoraba la variación

del gen de la disbindina y el funcionamiento cognitivo. Se encontró una asociación entre las poblaciones y SNPs de disbindina que previamente se habían detectado relacionados con la cognición. En comparación con otros hallazgos anteriores, esta asociación incluía medidas de memoria y funcionamiento cognitivo general. De los SNPs analizados en las 3 cohortes, rs2619528 y rs1011313 mostraban una asociación significativa con la función ejecutiva en dos cohortes, el SNP rs1018381 mostraba asociación con habilidad verbal en una muestra y él rs2619522 mostraba significación con la memoria y la velocidad y función ejecutiva en 2 poblaciones. En todos estos SNPs, la dirección y magnitud de los efectos de los alelos era consistente con los resultados en poblaciones previas y hallazgos previos. En la población inglesa, el SNP rs742105 mostró la significación estadística más fuerte para la medida de la memoria, pero una débil significación para la habilidad cognitiva general. Los resultados de este estudio apoyarían el papel de la disbindina en la cognición (Luciano, Miyajima et al. 2009).

Jian-Ping Zhang y cols. en 2010, realizaron un metaanálisis para valorar la relación entre la capacidad cognitiva general y la disbindina. Para ello examinaron 11 artículos que valoraban esta relación entre variantes genéticas de la disbindina y la capacidad cognitiva general, definida como la medida g hallada de distintas pruebas. La muestra que se analizaba finalmente consta de 7592 sujetos sanos y se analizan 9 SNPs: rs1047631, rs909706, rs1018381, rs2619522, rs760761, rs3213207, rs1011313, rs2619539, rs2619538. Finalmente, observaron que dos de estos SNPs, rs1018381 y rs2619522 tenían un efecto modesto en la capacidad cognitiva general, sugiriéndose una posible asociación también para el SNP rs3213207. Señalaron que estos dos primeros SNPs, presentaban un vínculo de desequilibrio moderado, aumentando la posibilidad de que estos SNPs no representasen señales independientes, coincidiendo con el caso del haplotipo de riesgo de seis SNPs descrito por Burdick, que estaba codificado finalmente

por el SNP rs1018381 (Zhang, Burdick et al.). Sin embargo, el efecto de estos dos SNPs era pequeño, entre el 0,083 y 0,0123, explicando del 2 al 4% de la varianza de la capacidad cognitiva general, si bien es cierto que en el caso de la COMT valina 158/108 metionina el efecto observado al valorar su relación con el cociente intelectual fue de 0,06, siendo menor que el observado en el caso de la disbindina (Barnett, Scoriels et al. 2008).

También se han realizado estudios en ratones Sandy (con deleciones del gen de la disbindina), con el fin de analizar el papel de este gen en funciones cognitivas.

Así, Takao y cols. en 2008, en un trabajo con este tipo de ratones detectaron una alteración en la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, apoyándose el papel de la disbindina en la cognición (Takao, Toyama et al. 2008). Diversos estudios, se han realizado para estudiar el papel de la disbindina en estos ratones Sandy, comentándose a continuación algunos de ellos.

David Jentsch, Heather Trantham-Davinson en 2009, analizaron la función de la disbindina en la memoria de trabajo, valorando su acción en la corteza prefrontal. Mediante pruebas adecuadas para ratones, valoraron la memoria de trabajo visual de éstos y se realizaron grabaciones de los potenciales electrofisiológicos. Se observó que no presentaban diferencias respecto a los ratones salvajes al procesar y responder de una manera adecuada a señales visuales, sí presentaban dificultades a la hora de responder adecuadamente a tareas en las que había un retraso en el comienzo de la acción tras la señal visual, indicando que presentaban dificultades a la hora de codificar y mantener dicha señal en la memoria de trabajo visual. Estos resultados apoyarían por lo tanto, que una pobre memoria de trabajo constituiría un fenotipo debido a la menor expresión de la

disbindina (Jentsch, Trantham-Davidson et al. 2009). La codificación y mantenimiento de la información visuoespacial en la memoria de trabajo se ha relacionado con los circuitos neuronales de la corteza prefrontal (Compte, Brunel et al. 2000). Al haberse observado que la disbindina modula el flujo de glutamato (Numakawa, Yagasaki et al. 2004; Chen, Feng et al. 2008), hipotetizaban que estos déficits en la memoria de trabajo se deben a alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica. Apoyaban esta teoría, al encontrar en neuronas piramidales de la corteza prefrontal reducciones de los potenciales y una disminución de las corrientes excitatorias postsinápticas en los ratones mutados al realizar grabaciones de potenciales neurofisiológicos, reflejando una diferencia en la función de los terminaciones presinápticos y apoyando la hipótesis de que en los ratones con déficit de disbindina existe una liberación de glutamato en las terminaciones presinápticas alterada. Por lo tanto, concluían que los ratones con el gen de la disbindina mutado presentaban una alteración de la memoria de trabajo visuoespacial al presentar una disminución de la liberación de glutamato en las terminaciones presinápticas en la corteza prefrontal.

Bhardwaj y cols. en 2009, detectaron que los ratones mutados mostraban una falta de habituación motora al compararlo con los ratones normales. Cuando se analizaba la respuesta a las anfetaminas, que se correspondía con una medida comportamental de la actividad dopaminérgica mesolímbica, inicialmente mostraban una menor activación motora en primeras dosis de anfetamina y posteriormente en dosis repetidas mostraban una mayor sensibilización motora. Se detectaron déficits en el reconocimiento de objetos nuevos, mostrándose que pasaban menos tiempo explorando objetos nuevos, déficits en el aprendizaje emocional y la memoria, y una mayor inhibición de la respuesta en el contexto de los estímulos auditivos condicionados de

miedo. Además, se encontró un aumento de la latencia de retirada del dolor comparado con los ratones sanos (Bhardwaj, Baharnoori et al. 2009).

Takao y cols. en 2008, realizaron también un estudio con el fin de valorar la relación entre las posibles alteraciones cognitivas en ratones mutados homocigotos y heterocigotos. Previamente habían detectado que éstos presentaban alteraciones en la pigmentación así como defectos en melanosomas, lisosomas y en los gránulos densos de las plaquetas (Li, Zhang et al. 2003). Se detectó que tenían una menor actividad y empleaban un menor tiempo en actividades libres, y unas mayores respuestas de ansiedad y déficits en interacción social (Takao, Toyama et al. 2008). Se observó una alteración de la memoria a largo plazo y de la memoria de trabajo, y una menor actividad motora, relacionando esta disfunción con el hecho de que la distrobrevina se expresa en las uniones neuromusculares y en tejido cerebelar (Grady, Wozniak et al. 2006).

Feng y cols. en 2008, realizaron un estudio para valorar también el papel de la disbindina en la cognición y también estudiaron la probable relación entre disbindina y snapina, otra subunidad del complejo de biogénesis de lisosomas relacionado con el complejo de organelas 1 (BLOC-1). Detectaron déficits en estos ratones en el funcionamiento social, mostrándose una tendencia al abandono social, así como una alteración de la memoria de largo plazo. Al estar estos dominios cognitivos relacionados con el hipocampo, se estudió la distribución de la disbindina en esta región, detectándose alteraciones sinápticas en las neuronas del hipocampo tal como ya habían descrito previamente (Chen, Feng et al. 2008), que apoyarían la teoría de la esquizofrenia como un trastorno de la sinapsis. Estudiaron también la relación de la disbindina con otras subunidades del complejo BLOC-1 y detectaron, que mientras que

otras subunidades no se veían afectadas por este déficit de disbindina, la snapin presentaba una reducción del 25% de sus niveles (Feng, Zhou et al. 2008).

En 2009, Cox y cols. estudiaron también las anormalidades en los ratones Sandy, detectando una mayor hiperactividad, así como déficits en el aprendizaje espacial y la memoria, indicando una alteración en la función del hipocampo (Cox, Tucker et al. 2009).

Karlsgodt y cols. en 2011, realizaron un estudio con ratones para analizar el papel de la expresión de la disbindina en los receptores NMDA y déficits en memoria de trabajo. Observaron que la disminución de la expresión de la disbindina disminuía los potenciales evocados de los receptores NMDA en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal y también disminuía la expresión de NR1. Además, la disminución de la expresión de NR1 se correlacionaría con los resultados obtenidos al realizar una prueba de memoria de trabajo (Karlsgodt, Robleto et al.).

Por lo tanto, diversos estudios han encontrado relación entre determinados SNPs de la disbindina y capacidad cognitiva general, así como con deterioro cognitivo o con determinados dominios cognitivos. Se plantea que dicha relación entre cognición y disbindina no esté presente solamente en pacientes con esquizofrenia, si no también en la población general. Todo esto apoya la hipótesis de que la disbindina y sus variantes genéticas influyen en la cognición y refleja la necesidad de estudiar la relación de este gen con la cognición en pacientes con esquizofrenia, con el fin de clarificar la función de éste. La disbindina resulta por lo tanto, uno de los genes más prometedores en este campo.

Tabla 2. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y alteraciones cognitivas en esquizofrenia.

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Luciano et al, 2009</u> Disbindina y función cognitiva normal en tres poblaciones	3 poblaciones sanas: 1054 escoceses, 1806 australianos, 743 ingleses	WAIS III (Wechsler adult intelligence test-III versión)	rs2619528, rs1011313 rs1018381 rs2619522 rs742103	Función ejecutiva Habilidad verbal Memoria verbal, función ejecutiva Memoria y función cognitiva general
<u>Burdick et al, 2006</u> Habilidad cognitiva general y disbindina	213 pacientes con esquizofrenia y 126 voluntarios sanos caucásicos	CPT, California verbal learning test, TMT-A, Controlled oral Word association test, WRATest Reading subtest, Digit Span	Haplotipo: CTCTAC (SNPs: rs1018381, rs2619522, rs760761, rs2619528, rs1011313, rs900706)	Disminución del índice cognitivo general en los portadores haplotipo riesgo, SNP clave rs1018381
<u>Burdick et al, 2007</u> Deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia	184 pacientes caucásicos con esquizofrenia	Wide Range Achievement Test-Third edition (WRAT-3)	Mismo haplotipo anterior	Portadores del haplotipo de riesgo: disminución 13,5 unidades CI, respecto a 8,7 en no portadores.
<u>Donohoe et al, 2007</u> cognición esquizofrenia	54 pacientes con esquizofrenia	Continuos performance test (CPT), WMS (Wechsler memory scale), CANTAB (Cambridge automated test battery)	Haplotipo riesgo: rs3213207, rs2619539, rs2619528	Los portadores del haplotipo de riesgo, peor memoria de trabajo.
<u>Zinkstok et al, 2006</u>	76 primeros episodios, 31 hermanos sanos y 31 controles sanos	WAIS III	rs3213207, rs2619539, rs2619528, rs1011313, rs760761, rs2619522, rs2619538	rs760761 en los 3 grupos se relacionaba con CI
<u>Hashimoto et al, 2009</u> Disbindina y cognición	70 pacientes japoneses y 165 controles sanos	WAIS III, WMS	rs2619539	No se relacionaba con CI, aunque los GG realizaban mejor las pruebas memoria verbal y peor dibujos complejos
<u>Hashimoto et al, 2009</u> Disbindina y memoria en sujetos sanos	Pacientes y controles sanos	WMS-R	Haplotipo protector	Controles portadores haplotipo mejores resultados en memoria, no en esquizofrénicos
<u>Fatjo-Vilas et al, 2011</u> Edad de debut de psicosis y cognición en familia de pacientes	Muestra de familias de origen caucásico: 894 sujetos y 268 pacientes con psicosis, 58% pacientes con debut precoz	KSADS/SOS WAIS-III/WISC-IV TMT-b, Wisconsin card sorting test controlled oral Word association test.	rs2619537, rs1018301, rs2619522, rs760761, rs2743864, rs1011313, rs3213207, rs2619539, rs760666, rs1047631.	Asociaciones de distintos haplotipos con psicosis de inicio precoz y tardío. rs2619522 y función ejecutiva en psicosis de inicio precoz.

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Kircher et al. 2009</u> Disbindina, cognición y personalidad en sujetos sanos	Sujetos <u>sanos</u>	NEO Five-Factor Inventory (Neo-FFI) y el cuestionario para personalidad esquizoide, versión reducida (SPQ-B)	rs1018381	No diferencias en cognición, si puntuaciones más bajas en SPQ-B y en escala déficits interpersonales
<u>Stefanis et al. 2007</u> Impacto de los genes candidatos a la esquizofrenia en la esquizotipia y endofenotipo cognitivo	2243 varones militares <u>sanos</u>	CPT, N-back test las versiones verbal y espacial y antisaccadic eyes movement task, Raven Progressive Matrics, schizotypal personality questionnaire y perceptual aberration scale, entre otras	rs3213207 (p1635), rs2613539 (p1655), rs1011313 (p1325), rs2005976 (p1757), rs760761 (p1320), rs2619522 (p1763)	rs760761, rs2619522, rs1018381 asociados con menos esquizotipia positiva y experiencias psicóticas positivas, rs760761 y rs2619522 asociados con menor atención
<u>Jian-Ping Zhang, Burdick et al. 2010,</u> Metaanálisis relación entre la capacidad cognitiva general y la disbindina	7592 sujetos <u>sanos</u>	G hallada de distintas pruebas o la escala completa de cociente intelectual	rs1047631, rs909706, rs1018381, rs2619522, rs760761, rs3213207, rs1011313, rs2619539, rs2619538	rs1018381 y rs2619522 efecto modesto en la capacidad cognitiva general, posible asociación para rs3213207
<u>Afiimova et al. 2010</u> Disbindina y receptores de la serotonina en memoria de trabajo a corto plazo	695 personas, 405 <u>pacientes</u> y 290 sujetos <u>sanos</u>	Listas de 10 palabras, número de palabras que repiten y las palabras erróneas o interferencias	Polimorfismos t102c y a1438g del gen 5HTR2A y rs1018381 y rs2619522 del gen de la disbindina	rs2619522 y los subprocesos de la memoria de trabajo, imprecisión e interferencia, homocigotos GG obtendrían peores resultados
<u>Fallgatter et al en 2010,</u> Disbindina y función prefrontal en esquizofrenia	44 <u>pacientes</u>	No-Go-anteriorization, CPT	rs14744588, rs2619539, rs3213207, rs 1011313, rs2619528, rs885773, rs1000117	Portadores AA/AG del SNPs rs2619528, se asocian con la medida electrofisiológica de la corteza prefrontal

1.5. GEN DE LA DISBINDINA Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES CEREBRALES EN PSICOSIS NO AFECTIVA

Finalmente, a continuación se recogerán las alteraciones estructurales cerebrales detectadas en esquizofrenia y posteriormente, se realizará una revisión de los estudios realizados sobre la relación de este gen y determinadas estructurales.

1.5.1. Alteraciones estructurales en psicosis no afectiva.

Kraepelin y Bleuler ya mostraron su interés por las anomalías cerebrales en la esquizofrenia, relacionándolo con la etiología de la esquizofrenia (Shenton, Dickey et al. 2001). A finales del S. XIX y principios del S. XX, los esfuerzos para identificar anomalías en los cerebros postmortem llevaron a resultados un tanto decepcionantes, disminuyendo el interés por este tipo de alteraciones, hasta la mitad de los años 70, que resurge de nuevo (Shenton, Dickey et al. 2001).

Ya en esta década, en 1976, mediante la Tomografía axial computarizada se descubrió el engrosamiento de los ventrículos laterales cerebrales (Johnstone, Crow et al. 1976). Posteriormente en 1984, se realizó el primer estudio con RM en esquizofrenia (Smith, Calderon et al. 1984), comenzando de esta forma el uso de esta técnica de neuroimagen en el estudio de la esquizofrenia. Inicialmente la neuroimagen estructural se centraba en regiones de interés (ROI) para la observación de alteraciones estructurales, estas regiones se centraban en estructuras fácilmente identificables a expensas de otras áreas neocorticales donde la variabilidad intersujeto hacia mas complicada su observación. Posteriormente se han desarrollado técnicas de análisis estructural morfométricas, VBM (voxel-based morphometry) (Wright, McGuire et al.

1995; Crespo-Facorro, Kim et al. 1999; Kim, Crespo-Facorro et al. 2000), y mediante la segmentación o extracción de estructuras de interés, posibilita la visualización y análisis de las características funcionales y anatómicas de éstas, permitiendo realizar mediciones en voxeles (representaciones de un espacio tridimensional, bien estructural o bien funcionalmente).

A continuación se explicaran hallazgos observados en estudios en pacientes con esquizofrenia con esta técnica de imagen, RMN, se comenzará revisando los hallazgos en distintas estructuras y posteriormente, resultados obtenidos en metaanálisis o estudios más amplios.

Comenzando con el **volumen cerebral**, los resultados de los primeros estudios de neuroimagen habían demostrado la existencia de una disminución en el volumen cerebral, con ensanchamiento de los surcos corticales y con un aumento de líquido cefalorraquídeo periférico en la esquizofrenia (Zipursky, Lim et al. 1992). Estudios de metaanálisis, parecen indicar la existencia de una reducción pequeña aunque significativa en el volumen cerebral y craneal en pacientes con esquizofrenia (Ward, Friedman et al. 1996; Wright, Rabe-Hesketh et al. 2000) y que dicha reducción en el volumen cerebral global sería mas acentuada en el lóbulo temporal (Henn and Braus 1999). Otros autores, describen que tras revisar mas de un centenar de estudios estructurales, la mayoría de los trabajos (81%) no encuentran anomalías en el volumen cerebral global (McCarley, Wible et al. 1999). Los estudios sobre el volumen de sustancia gris demuestran la existencia de una discreta (5%) reducción generalizada cortical (Zipursky, Lim et al. 1992; Shenton, O'Donnell et al. 1993). Esta disminución es mas acentuada en determinados lóbulos cerebrales (frontal, parietal y temporal) (Sullivan, Lim et al. 1998).

Respecto al **volumen ventricular**, como se ha comentado previamente, el aumento ventricular es el hallazgo estructural más replicado en pacientes con esquizofrenia. Ya en los primeros estudios encefalográficos se describió la existencia de variaciones en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, como aumento ventricular (aumento del cociente ventriculos/cerebro), cuando eran comparados tanto con un grupo control de individuos sin patología psiquiátrica como con pacientes con otras enfermedades psiquiátricas (Johnstone, Owens et al. 1984). Esto puede estar influido porque esta estructura es más fácil de medir que otras y por ello, pueden haberse realizado más estudios sobre esta estructura. Según el aumento ventricular se ha dividido la esquizofrenia en distintos subtipos: un tipo I, que presentarían una sintomatología positiva, un tamaño ventricular normal y un mejor pronóstico; y un tipo II, con un predominio de síntomas negativos, ensanchamiento ventricular y un peor pronóstico (Johnstone, Owens et al. 1984; Smith, Calderon et al. 1984). Estudios posteriores demostraron que no existe una distribución bimodal del tamaño ventricular y que los pacientes con esquizofrenia tienen una distribución similar a los sujetos normales, a pesar del evidente aumento en la media de dicho volumen (Daniel, Goldberg et al. 1991; Vita, Dieci et al. 2000). Lawrie y Abukmeil (1998) en un estudio de metaanálisis confirma la existencia, como hallazgo estructural más conocido y corroborado, en la esquizofrenia la dilatación de los ventrículos laterales, especialmente de las astas frontales y temporales, que estaría motivada por una reducción del volumen de la sustancia gris con relación a la sustancia blanca (Lawrie and Abukmeil 1998). Interesantemente, algunos de los estudios de metaanálisis demuestran como, a pesar de que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, esta diferencia se ha detectado en otra serie de estudios (Daniel, Goldberg et al. 1991; Van Horn and McManus 1992). Este hecho puede ser debido a una mejor selección del grupo control,

que cada vez es mejor apareado con el grupo de pacientes en variables que pudieran influir en el volumen ventricular.

También ha sido demostrado cómo el aumento en el tamaño de los ventrículos está presente desde las primeras etapas de la enfermedad, por lo que no puede ser exclusivamente atribuido al efecto de la medicación o evolución de la propia enfermedad (Schulz, Koller et al. 1983; Andreasen, Ehrhardt et al. 1990). Además, el volumen ventricular en pacientes adultos parece predecir el ajuste premórbido durante la infancia, lo que sugiere que la patología responsable del ensanchamiento ventricular estaba ya presente durante la infancia. En estudios con gemelos monocigotos discordantes para la esquizofrenia se ha demostrado como el gemelo afecto presentaba un tamaño ventricular significativamente mayor (Reveley, Reveley et al. 1982; Suddath, Christison et al. 1990). Esto parece indicar que este aumento de tamaño no está exclusivamente mediado por influencia genética. Por otro lado, también ha sido demostrado que tanto pacientes con esquizofrenia como sus hermanos sanos presentan un aumento del tercer ventrículo al compararlos con sujetos sanos (Staal, Hulshoff Pol et al. 2000). Sin embargo, solamente los pacientes con esquizofrenia presentaban un agrandamiento de los ventrículos laterales (Staal, Hulshoff Pol et al. 2000). De esta forma, se puede decir que el aumento del volumen del tercer ventrículo puede estar en relación con defectos genéticos que producen una susceptibilidad a padecer la esquizofrenia.

Un estudio longitudinal ha señalado que el cociente entre el volumen cerebral y de los ventrículos varía durante las exacerbaciones clínicas de la enfermedad (aumento del volumen cerebral y reducción del tamaño de los ventrículos) y durante los periodos de remisión de los síntomas (expansión de los ventrículos y retracción de cerebro)

(Garver, Nair et al. 2000). Respecto al estudio de esta estructura en la evolución de la enfermedad, recientes estudios de varios años de seguimiento parecen indicar que los pacientes mostraban un significativo aumento del volumen de los ventrículos laterales con el paso de los años (Puri, Hutton et al. 2001; Saijo, Abe et al. 2001), apoyando estos hallazgos la idea de la existencia de una reducción cerebral progresiva, teoría neurodegenerativa (DeLisi, Sakuma et al. 1997; Lieberman, Chakos et al. 2001), durante el curso evolutivo de la enfermedad. Mientras que algún estudio ha detectado una asociación entre el aumento progresivo del volumen ventricular con una mala evolución de clínica de la enfermedad (Mathalon, Sullivan et al. 2001), otros estudios han fallado a la hora de replicar estos hallazgos (DeLisi, Sakuma et al. 1997; Davis, Buchsbaum et al. 1998).

Sin embargo, es importante recordar que la existencia de un aumento del volumen de los ventrículos laterales es un hallazgo bastante inespecífico, ya que es el reflejo de un volumen cerebral reducido que a su vez puede ser causado por alteraciones en cualquier área del cerebro y por distintos mecanismos fisiopatogénicos (p.ej., desmielinización de áreas periventriculares o atrofia cortical).

Los hallazgos en el **lóbulo frontal** son un tanto equívocos, encontrando anomalías en el 60 % de los casos, aunque si bien es cierto, que se consideraba el lóbulo frontal como una única estructura, sin diferencias en distintas áreas según su diferenciación funcional (Fuster 1999). Así mientras que autores (Nopoulos, Torres et al. 1995), detectan disminuciones volumétricas del lóbulo frontal, estos hallazgos no se replican en otros estudios (DeLisi, Stritzke et al. 1991). Respecto a los volúmenes de sustancia gris frontal, en un estudio realizado con pacientes con esquizofrenia de tipo desorganizado se comprobó una reducción volumétrica de la sustancia gris frontal

bilateral (Ohnuma, Kimura et al. 1997). En otro estudio longitudinal realizado por (Gur, Cowell et al. 1998), se detectó en pacientes con un primer episodio psicótico una reducción volumétrica en el lóbulo frontal, la cual no se observó en pacientes crónicos o en el grupo control. Además las reducciones en el volumen del lóbulo frontal en pacientes se asociaron con un empeoramiento del funcionamiento cognitivo. Crespo-Facorro y cols., también detectan una disminución de la superficie cortical en regiones frontales ventrales como el gyrus rectus o la corteza orbitofrontal (Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2009). En otro estudio, se demuestra la reducción del volumen del bulbo olfatorio en pacientes con esquizofrenia (Turetsky, Moberg et al. 2000). Los estudios longitudinales han mostrado resultados contradictorios. De esta forma, se ha descrito una reducción en el lóbulo frontal en el grupo de pacientes con primer episodio de la enfermedad que no apareció en pacientes crónicos ni en el grupo control (McCarley, Wible et al. 1999) y también se demostró la existencia de una progresiva atrofia cortical tras cinco años de evolución de la enfermedad (Madsen, Karle et al. 1999).

En relación al **lóbulo temporal**, se han encontrado disminuciones de distintas estructuras en este lóbulo en pacientes con esquizofrenia. En la mayor parte de los estudios se han detectado disminuciones de tamaño de estructuras subcorticales como amígdala e hipocampo (Razi, Greene et al. 1999; Wright, Rabe-Hesketh et al. 2000). Se ha señalado la aparición de disminuciones volumétricas más marcadas en el lóbulo temporal de pacientes crónicos frente a pacientes con un primer episodio y el grupo control (Dauphinais, DeLisi et al. 1990) y en pacientes con un primer episodio psicótico frente a pacientes con un primer episodio de trastorno afectivo, en concreto del giro temporal superior (Hirayasu, Shenton et al. 1998). En un estudio realizado por

Keshavan y cols., se relacionó el volumen del giro temporal superior con la duración del tiempo transcurrido antes de recibir tratamiento antipsicótico (Keshavan, Haas et al. 1998).

Las investigaciones de la región del plano supratemporal, que incluye el planum temporal, giro de Heschl (cortex auditivo primario) y planum polare, se han centrado principalmente en el estudio de las subregiones implicadas en funciones auditivas. Alteraciones auditivas y del lenguaje han sido tradicionalmente descritas en la esquizofrenia y han propiciado el interés en el estudio de la morfometría de estas estructuras especializadas en funciones del lenguaje. El mayor foco de investigación se ha centrado en el planum temporal (Pearlson 1997; Shapleske, Rossell et al. 1999), mientras un menor número de investigaciones han explorado las otras estructuras del plano supratemporal. Los resultados obtenidos han sido contradictorios, con algunos trabajos mostrando alteraciones en el planum temporale (Falkai, Bogerts et al. 1995; Barta, Pearlson et al. 1997), aunque estos resultados no han sido replicados en todas las investigaciones (DeLisi, Hoff et al. 1994; Kleinschmidt, Falkai et al. 1994). Una reducción del volumen del giro de Heschl se ha observado en varones esquizofrénicos (Rojas, Teale et al. 1997; Crespo-Facorro, Paradiso et al. 2001), aunque no todos los estudios encontraron dichas diferencias (Kulynych, Vladar et al. 1995; Petty, Barta et al. 1995).

Estudios de la longitud de la fisura de Silvio, de extrema importancia para definir los límites anatómicos del planum temporale, no han mostrado diferencias entre pacientes y sujetos sanos (Bartley, Jones et al. 1993; Crespo-Facorro, Wiser et al. 2001).

Respecto al **lóbulo parietal**, esta estructura ha sido menos estudiada que las anteriores, aunque también se ha descrito la existencia de una disminución del volumen en el lóbulo parietal inferior (corteza de asociación heteromodal), incluyendo el giro angular y supramarginal en pacientes con esquizofrenia (Frederikse, Lu et al. 2000; Niznikiewicz, Donnino et al. 2000). Estas alteraciones pueden ser específicas de los varón (Frederikse, Lu et al. 2000).

Respecto al **sistema límbico**, la mayor parte de estudios con pacientes con un primer brote han evaluado alteraciones a nivel de complejo amígdala-hipocampo (Fukuzako, Kodama et al. 1995; Hirayasu, Shenton et al. 1998), giro hipocámpico (Ohnuma, Kimura et al. 1997) o la corteza entorrinal (una de las principales áreas corticales asociativas), en la esquizofrenia. Es destacable como la inclusión de la amígdala, además del hipocampo, en el área de interés a estudio aumenta las diferencias entre los pacientes y los controles (Turetsky, Moberg et al. 2000). En pacientes con primer episodio se ha demostrado una reducción en el hipocampo, mayor aún en pacientes varones (Bogerts, Falkai et al. 1990; Matsumoto, Simmons et al. 2001). En un estudio con gemelos discordantes para esquizofrenia, los gemelos afectados tuvieron una reducción volumétrica hipocámpica bilateral significativa. En 14 de las 15 parejas estudiadas, el hipocampo izquierdo fue menor en el gemelo afecto y en 13 de las parejas sucedió lo mismo con el hipocampo derecho (Reveley, Bonham Carter et al. 1982). Por su parte otros autores, detectan esta asociación con la reducción del volumen del hipocampo, en familiares de pacientes no afectados por la enfermedad (Lawrie and Abukmeil 1998; Seidman, Faraone et al. 1999), señalándose el menor volumen del hipocampo o tálamo como posible factor de vulnerabilidad para la esquizofrenia mediado por causas genéticas. Otros estudios, revelaron una disminución en el giro

parahipocampo bilateral (Nasrallah, Andreasen et al. 1986; Becker, Elmer et al. 1990; Turetsky, Moberg et al. 2000) y unilateral izquierdo (Kawasaki, Maeda et al. 1993). A pesar de ello, la disminución volumétrica en el hipocampo en esquizofrenia no se ha replicado en todos los estudios realizados hasta el momento (Kelsoe, Cadet et al. 1988; Young, Blackwood et al. 1991; Zipursky, Marsh et al. 1994).

En relación a la amígdala, en distintos metaanálisis (Lawrie and Abukmeil 1998; Nelson, Saykin et al. 1998; Wright, Rabe-Hesketh et al. 2000), señalaron una reducción bilateral del volumen de la amígdala del 6-10%, lo que sugería que la amígdala izquierda podría estar más afectada que la derecha (Aleman and Kahn 2005). Además en el 100% de los casos, se advirtió una reducción del volumen de la sustancia gris de la circunvolución temporal superior.

Esta reducción del complejo amígdala-hipocampo y corteza parahipocámpica se ve respaldada por el hecho de que los estudios que miden sólo la parte anterior del lóbulo temporal, donde están incluidas estas estructuras, obtienen mayores diferencias que los estudios en los que se mide todo el lóbulo temporal (Turetsky, Moberg et al. 2000).

Otra estructura límbica de especial interés por sus extensas conexiones con el resto de estructuras del sistema límbico y por su función como área cerebral sensorial integradora de los estímulos externos y de las respuestas emocionales a éstos, es la ínsula (McCarley, Wible et al. 1999). Pacientes que sufrían el primer episodio de la enfermedad y que nunca habían recibido medicación neuroléptica presentaban una disminución del volumen de sustancia gris y del tamaño cortical de la ínsula izquierda

(Crespo-Facorro, Kim et al. 2000). Interesantemente, en dicho estudio el volumen insular se correlacionaba negativamente con la intensidad de los síntomas psicóticos.

Respecto a los **ganglios de la base**, núcleo caudado, núcleo accumbens, putamen y pálido, se han publicado diversos estudios apareciendo resultados contradictorios. La gran dificultad para delimitar los bordes anatómicos del núcleo accumbens en las imágenes de RM ha motivado la escasez de estudios morfométricos. Respecto al núcleo caudado, en los primeros estudios se observó aumentado en pacientes con esquizofrenia crónica (Breier, Buchanan et al. 1992; Swayze, Andreasen et al. 1992). Posteriormente en estudios en pacientes con un primer episodio psicótico se detectó un volumen del caudado igual al grupo control (DeLisi, Sakuma et al. 1997; Keshavan, Haas et al. 1998). El aumento del volumen del caudado se correlacionó con la dosis de antipsicótico típico recibida (Chakos, Lieberman et al. 1994). También se ha demostrado que los antipsicóticos atípicos pueden revertir el aumento del volumen del caudado causado por el uso de antipsicótico atípicos (Chakos, Lieberman et al. 1995; Gur, Cowell et al. 1998). El menor tamaño del núcleo caudado también se ha asociado con una mayor duración de la psicosis sin tratar (DUP) y con la puntuación inicial al valorar sintomatología positiva (Crespo-Facorro, Barbadillo et al. 2007). Además, se ha detectado una relación entre la disminución del núcleo caudado con el trastorno de la personalidad esquizotípico (Levitt, McCarley et al. 2002).

Otras estructuras que se han señalado de gran importancia en la esquizofrenia, son las **estructuras de la línea media**, ya que presentan conexiones con las estructuras límbicas y la corteza frontal. El interés se ha centrado predominantemente en el tálamo, si bien se han encontrado resultados contradictorios en los estudios realizados. Mientras las primeras investigaciones ponían de manifiesto la existencia de una disminución del

volumen talámico en la esquizofrenia (Andreasen, Arndt et al. 1994), no todos los trabajos posteriores han replicado dichas anomalías (Portas, Goldstein et al. 1998; Arciniegas, Rojas et al. 1999). Estudios recientes demuestran la existencia de una disminución del volumen talámico ya en las primeras etapas de la enfermedad (Ettinger, Chitnis et al. 2001; Gilbert, Rosenberg et al. 2001; Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2007). El hecho de que también se haya evidenciado la reducción del volumen talámico en hermanos no afectados de pacientes esquizofrénicos (Staal, Hulshoff Pol et al. 2000) parece indicar la existencia de una vulnerabilidad familiar determinada presumiblemente por factores genéticos. En un estudio de metaanálisis, en el cual se evaluaron datos de 15 estudios publicados, se demostró la existencia de una reducción moderada del volumen talámico en pacientes con esquizofrenia (Konick and Friedman 2001). En estudios posteriores, se ha señalado la existencia de alteraciones específicas en el núcleo mediodorsal, que está conectado de una forma específica con la corteza prefrontal dorsolateral (Byne, Buchsbaum et al. 2001).

La presencia o ausencia de la adhesión intertalámica (estructura que aparece simultáneamente al desarrollo del sistema ventricular cerebral en las últimas etapas del desarrollo embrionario) ha sido estudiada como posible marcador de alteraciones tempranas del neurodesarrollo. Se ha descrito que los pacientes esquizofrénicos, especialmente las mujeres, tienen una mayor ausencia de adhesión intertalámica (Snyder, Bogerts et al. 1998; Meisenzahl, Frodl et al. 2000). Dicha ausencia se ha correlacionado positivamente con la gravedad de los síntomas negativos (Meisenzahl, Frodl et al. 2000).

A pesar del alto interés que el estudio morfométrico del cuerpo caloso, la mayor vía de comunicación de información entre hemisferios cerebrales, en la esquizofrenia,

los resultados de dichos estudios no han sido concluyentes a la hora de demostrar la existencia de anormalidades en el tamaño y forma del cuerpo calloso en la esquizofrenia (Mathew, Partain et al. 1985; Woodruff, McManus et al. 1995). Otros factores con los que se ha relacionado las diferencias de tamaño son el género y dominancia hemisférica de los pacientes, así como la evolución de la propia enfermedad.

Por otro lado, también ha sido demostrada la existencia de un aumento del tamaño del cavum del septum pellucidi en esquizofrenia (Nopoulos, Swayze et al. 1996; Nopoulos, Giedd et al. 1998). Este aumento también ha sido detectado en pacientes con trastorno esquizotípico de personalidad y pacientes con psicosis afectiva (Kwon, Shenton et al. 1998).

El **cerebelo** también ha sido implicado en la patogenia de la esquizofrenia. Estudios morfológicos del cerebelo en esquizofrenia han hallado una disminución específica del lóbulo anterior del vermis cerebeloso en la esquizofrenia (Jacobsen, Giedd et al. 1997; Nopoulos, Ceilley et al. 1999). Estudios han revelado la existencia de una reducción del volumen específica del lóbulo inferior del vermis (Loeber, Cintron et al. 2001). Wassink y cols. describen la existencia de una correlación negativa entre el volumen cerebeloso y la gravedad de la sintomatología negativa (Wassink, Andreasen et al. 1999). Contrariamente, Levitt y cols. demuestran la existencia de un aumento del volumen del vermis y la existencia de una correlación positiva entre el volumen de sustancia blanca del vermis y la gravedad de los síntomas positivos y de las alteraciones del pensamiento (Levitt, Shenton et al. 1994).

Otro de los hallazgos en neuroimagen en la esquizofrenia ha sido la **lateralidad**. Se ha señalado que una de las estructuras más lateralizadas en sujetos normales es el

planum temporale, localizado en la superficie posterior del giro temporal superior y relacionado con el lenguaje. En pacientes con esquizofrenia se ha señalado la falta de lateralización de esta estructura en pacientes con esquizofrenia (DeLisi, Hoff et al. 1994). Estos pacientes no muestran un mayor volumen en el hemisferio izquierdo, que es el patrón normal de lateralización que aparece en sujetos normales. Sin embargo, no todos los estudios han podido replicar este hallazgo (Kleinschmidt, Falkai et al. 1994).

También en los primeros estudios realizados con TAC se planteaba la falta de torsión cerebral en pacientes con esquizofrenia. La torsión cerebral consiste en un mayor volumen de lobulos frontales derechos frente a los izquierdos, y por el contrario, los lobulos occipitales mayores en la izquierda que en la derecha. En pacientes con esquizofrenia se ha señalado que mientras que en sujetos normales el lóbulo derecho parece estar ligeramente avanzado con respecto al izquierdo, esta asimetría no aparecía en la esquizofrenia (Bilder, Wu et al. 1994). Otros autores hallaron que el lóbulo prefrontal orbitomedial derecho en pacientes con esquizofrenia, es significativamente mayor que el izquierdo cuando se compara con el grupo control (Szeszko, Bilder et al. 1999).

En los últimos años se han realizado varios metaanálisis y revisiones con el fin de unificar los hallazgos de los diversos estudios realizados hasta la fecha, a continuación se comentaran los resultados de algunos de estos metaanálisis realizados recientemente.

Así, Shenton y cols. 2001, han realizado una revisión de los hallazgos estructurales en la esquizofrenia en 193 estudios realizados entre los años 1988 y 2000. Entre los hallazgos de esta revisión, se señala que el 22% de los artículos informaron de

un volumen cerebral menor en los esquizofrénicos. Un ensanchamiento en los ventrículos laterales fue hallado en el 80%, siendo este más prominente en el lado izquierdo y más documentado en las astas temporales de los ventrículos laterales, considerándose este hallazgo el de mayor consistencia de la literatura. Este ensanchamiento se relacionaba también con la disminución focal del parénquima cerebral en zonas como el putamen, tálamo y circunvolución temporal superior (Gaser, Nenadic et al. 2004). En el 73% de los estudios, también se encontró un ensanchamiento del tercer ventrículo junto con una reducción del tálamo.

En el 61% de los estudios revisados se detectó un volumen del lóbulo temporal menor y en el 74% se halló una disminución del tamaño del complejo amígdala-hipocampo. También se señalaba en esta revisión, anormalidades en el lóbulo parietal (60% estudios), diferencias en el volumen del lóbulo occipital (44%), una disminución del área cerebelosa (31%), una disminución del tálamo (42%), anormalidades en el cuerpo calloso (63%) y un aumento de los ganglios basales (68%), relacionándose este último con el empleo de antipsicóticos (Shenton, Dickey et al. 2001).

Posteriormente en otro metaanálisis realizado en el 2005, se encontraron como áreas significativamente reducidas en más de 505 de los estudios, la circunvolución temporal superior y temporal medial izquierda. También se señalaba que en el 50% de los estudios se detectaban cambios en la circunvolución parahipocampal izquierda, la circunvolución temporal superior derecha y la circunvolución frontal medial izquierda (Honea, Crow et al. 2005).

En el 2009, Segal y cols., en una muestra de 503 sujetos encontraron un déficit significativo en la sustancia gris del lóbulo temporal, el cortex cingulado anterior y en

regiones frontales de cerebros de pacientes con esquizofrenia con respecto a los controles (Segall, Turner et al. 2009).

En 2010, un metaanálisis realizado en pacientes con esquizofrenia y con trastorno bipolar, detectó que en este primer trastorno existían dos áreas cerebrales en las que se detectaba una disminución de la materia gris, que eran la ínsula bilateral, extendiéndose a la corteza prefrontal dorsolateral, y el cortex temporal superior, el tálamo, el cíngulo anterior y el giro medial frontal y el cíngulo posterior. Detectaban también un aumento de la materia gris regional en la región que se extendía del globus pallidus derecho a la cabeza del núcleo caudado. Para ello, analizaban 42 estudios en los que se incluían 2058 pacientes con esquizofrenia y se comparaban con 497 sujetos controles (Ellison-Wright and Bullmore).

También se ha intentado buscar las posibles repercusiones de estas alteraciones estructurales detectadas en los sujetos con esquizofrenia, buscándose correlaciones entre alteraciones estructurales cerebrales y variables clínicas y pronósticas.

En esta línea, estudios sobre el lóbulo temporal detectaron que el volumen de volúmenes en la parte anterior del giro temporal superior izquierdo se correlacionaba con la gravedad de alucinaciones auditivas (Barta, Pearlson et al. 1990), si bien menores volúmenes en la parte posterior se han correlacionado con una mayor severidad de los trastornos del pensamiento (Shenton, Kikinis et al. 1992). La región superior izquierda del giro temporal mostró también una asociación negativa con las puntuaciones relacionadas con la distorsión de la realidad, formada por las alucinaciones y delirios, mientras que la pérdida de volumen en la región posterior superior derecha del giro temporal se asoció con los síntomas negativos (Kim, Crespo-

Facorro et al. 2003). Respecto al volumen de materia gris en el giro temporal superior derecho, el giro temporal medial derecho y giro cingulado anterior derecho, una disminución de ésta se relacionaba con una mayor sintología positiva, sintomatología psicopatologica general, alteraciones del pensamiento, activación, paranoia e impulsividad (Prasad, Sanders et al. 2009). El giro temporal superior también se ha relacionado con trastornos en memoria y atención (Nestor, Shenton et al. 1993).

A nivel del lóbulo temporal y frontal se ha encontrado una asociación entre una mayor disminución de estos y una menor mejoría de la sintomatología negativa (Gur, Cowell et al. 1998), así como con un empeoramiento en el funcionamiento neuropsicológico en pacientes con un primer brote, crónicos y normales. También ha sido demostrada la asociación entre un bajo funcionamiento social y la reducción en el volumen de la corteza orbitofrontal del lóbulo frontal en pacientes con una larga evolución de la enfermedad (Chemerinski, Nopoulos et al. 2002).

También se ha detectado que mayores volúmenes de tálamo y de putamen se relacionan con la gravedad de síntomas positivos, así se observó una asociación entre un menor volumen del tálamo, una edad de debut de la psicosis más temprana, un peor funcionamiento cognitivo y una mayor sintomatología negativa (Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2007). La reducción del volumen del cíngulo anterior en esquizofrenia se ha asociado con un peor funcionamiento en tareas cognitivas que evalúan la función ejecutiva (Szeszko, Bilder et al. 1999).

Por su parte, la disminución del volumen cerebral se ha asociado con desempleo y pobre ajuste premórbido (Harvey, Ron et al. 1993). También se encontraron diferencias específicas significativas entre el grupo control y tres grupos de pacientes

con esquizofrenia: con sintomatología negativa, "Schneideriana" y paranoide, en los volúmenes craneales globales y cerebrales (Gur, Mozley et al. 1994).

Respecto al ventrículo lateral, su aumento se ha relacionado, especialmente el asta lateral, con una mayor gravedad de la sintomatología psicótica (Degreef, Ashtari et al. 1992). Andreasen en 1982, detectó una relación entre el tamaño de los ventrículos laterales y la sintomatología, encontrándose unas puntuaciones mayores en sintomatología negativa en aquellos pacientes que tenían un mayor tamaño de los ventrículos laterales, mientras que aquellos que tenían un menor tamaño de éstos presentaban mayor sintomatología positiva (Andreasen and Olsen 1982). Otros autores observaron una relación entre el aumento de volúmenes ventriculares y peor funcionamiento psicosocial (Lewis 1990; DeLisi, Stritzke et al. 1992).

1.5.2. Gen de la disbindina y alteraciones estructurales cerebrales en esquizofrenia

Se han realizado distintos estudios con el fin de valorar la relación entre las variantes genéticas de la disbindina y la estructura cerebral. En estos estudios se han utilizado diferentes técnicas de neuroimagen, como RMN y RMN funcional. A continuación, se realizará una revisión de los estudios publicados, valorándose tanto pacientes como sujetos sanos o niños y utilizándose tanto la RMN como la RMN funcional.

Narr y cols. en 2009, encuentran evidencias de la influencia de la disbindina en el volumen cerebral total, así como el de sus diferentes compartimentos y una relación entre ésta y el grosor de la materia gris. En este caso se estudia el SNPs rs1018381, que se había detectado como el SNP clave en el haplotipo formado por 6 marcadores que

Funke y cols. en 2006, asociado con la esquizofrenia (Funke, Finn et al. 2004) y que posteriormente Burdick y cols., relacionó con el deterioro cognitivo y con el funcionamiento cognitivo general (Burdick, Lencz et al. 2006; Burdick, Goldberg et al. 2007). Se analizó una muestra formada por 64 pacientes con esquizofrenia, de los cuales 24 eran portadores del alelo de riesgo y de 42 sujetos sanos, siendo portadores en este caso, 11. Encontraron una asociación entre la reducción del volumen cerebral y los alelos de riesgo de la disbindina, no observándose diferencias en los diferentes compartimentos. Así el espesor de la corteza cerebral mostró una asociación con el genotipo de riesgo, estando en los pacientes disminuido, mientras que en los sujetos sanos aumentaba dicho grosor. También se observó en pacientes, disminución del grosor de la corteza en áreas como el giro temporal superior y medial y las cortezas supragenicular y paracingulada en pacientes (Narr, Szeszko et al. 2009).

Markov y cols. en 2009, estudiaron la variación genética de la disbindina en la activación cerebral del cortex cingulado anterior y el giro temporal derecho durante la producción de lenguaje en individuos sanos. El polimorfismo que se estudió fue también el SNP rs1018381. La muestra fue de 46 sujetos sanos alemanes y se dividió en dos subgrupos: heterocigotos portadores del alelo de riesgo, TC y homocigotos no portadores del alelo de riesgo, CC. Se utilizó la resonancia magnética funcional para estudiar la activación cerebral durante la producción del lenguaje. La tarea cognitiva que se eligió fue una presentación de estímulos en dos condiciones, o los sujetos tenían que leer solamente palabras en alemán o en respuesta a un nombre los sujetos tenían que nombrar otro objeto de esa categoría. Mediante un estudio de neuroimagen funcional, se observó que los portadores del alelo de riesgo necesitaban una mayor activación del girus cingulado anterior y el girus temporal superior y medio, al ser comparado con los no portadores. No se observaron diferencias en los resultados de las pruebas realizadas,

lo que apoyaría que los portadores necesitarían mayores esfuerzos para alcanzar los mismos resultados en las pruebas que los no portadores (Markov, Krug et al. 2009). Este mismo grupo de trabajo, publicó posteriormente otro estudio sobre la influencia de este SNP en la memoria de trabajo en sujetos sanos. Para ello utilizó una muestra de 57 sujetos sanos, dividiéndolos en un grupo de portadores para el alelo de riesgo, CT y otro grupo de homocigotos no portadores, CC. La memoria de trabajo se valoró realizando Continuos Performance Test, versión 2-back vs 0-backs y se utilizó la resonancia magnética funcional. Aunque no se encontraron diferencias a la hora de analizar los resultados del test cognitivo, sí que se encontró que los portadores de riesgo mostraban una mayor activación del giro frontal medial bilateral y de la corteza prefrontal dorsolateral, respecto a los sujetos no portadores (Markov, Krug et al.). Estas áreas también se han señalado afectadas en otros estudios en pacientes con esquizofrenia, así el giro frontal medial bilateral se encontró más activado en pacientes con esquizofrenia respecto a los controles al realizar la prueba N-test (Glahn, Ragland et al. 2005) o el área prefrontal dorsolateral se encontró también alterado en hermanos sanos de sujetos con esquizofrenia (Callicott, Egan et al. 2003). Markow y cols., señalaban que su grupo ha encontrado también evidencias de un aumento de la conectividad en la materia blanca en el lóbulo frontal medial izquierdo y el giro superior medial derecho, utilizando la técnica de imagen de tensores de difusión y analizando el SNP rs1018381, relacionando este aumento de conectividad con una mayor activación en estas zonas.

Thimm y cols. en 2009, por su parte, analizaron también el papel del polimorfismo de la disbindina rs1018381 en la memoria episódica en sujetos sanos, en una muestra de 84 sujetos sanos, 55 de éstos eran portadores del alelo de riesgo A/G y 29 pertenecían al grupo de no riesgo, G/G. Para valorar dicha memoria episódica, sometieron a los sujetos a una prueba consistente en imágenes de caras de hombres y

mujeres, y en una segunda fase de signos, debiendo pulsar determinados botones cuando éstos aparecen, valorándose la activación cerebral con resonancia magnetica funcional. No se encontraron diferencias en los resultados de la tarea de codificación y recuperación, pero si en los niveles de activación observados en determinadas áreas cerebrales. Respecto a la tarea de codificación, los portadores del alelo de riesgo mostraban una mayor activación en el giro frontal medial izquierdo y en el cuneus, bilateralmente. En el caso de la recuperación, se observaba un aumento de la actividad del hemisferio derecho en áreas como el giro frontal medial, giro frontal inferior y lóbulo parietal inferior (Thimm, Krug et al.). Estos resultados eran compatibles con los hallados por Bonner-Jackson y cols. en 2007 que mostraban una mayor actividad neuronal en familiares de pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos cuando realizaban tareas de memoria episódica (Bonner-Jackson, Csernansky et al. 2007). Estos hallazgos podrían explicarse por el posible papel de la disbindina en los procesos de desarrollo, maduración y función de la corteza prefrontal.

Estos mismos autores en 2010, publicaron un artículo en el que analizaban la relación entre la disbindina y la atención en sujetos sanos. Diferenciaron este dominio cognitivo en tres subdominios: alerta, orientación y control ejecutivo. El SNP que analizaron era de nuevo el rs1018381. Este estudio se realizó con una muestra de 80 participantes, realizándose una resonancia magnética funcional y utilizándose una versión modificada el Original attention network test (ANT). No encontraron una relación entre este SNP y la alerta u orientación, si observando una menor activación en el giro frontal superior izquierdo, relacionado con el control ejecutivo, estando también estos hallazgos asociados con los resultados obtenidos en el test. Estos autores explicaban esta influencia de la disbindina por su acción sobre las neuronas glutamatérgicas, refiriendo que en los subcomponentes de alerta y orientación

intervendrían neurotransmisores como norepinefrina y acetilcolina, estando menos afectados por genes que influyen en la transmisión glutamatergica (Thimm, Krug et al.).

Donohoe y cols. en 2010, estudiaron la relación entre el haplotipo de riesgo de la disbindina CAT, identificado por Williams y cols., formado por los SNPs: rs2619539, rs3213207, rs2619538, y las variaciones en el volumen de materia gris, mediante RMN, en pacientes con esquizofrenia (Williams, Preece et al. 2004). La muestra constaba de 70 pacientes con esquizofrenia, finalmente 18 pacientes eran portadores del haplotipo de riesgo y 20, no. Además de valorarse la sintomatología clínica, mediante la escala PANSS, se realizó una valoración cognitiva, valorándose el estado global cognitivo utilizando el mini-mental test, la velocidad de procesamiento medida utilizando el Trail Making Test, tanto A como B y la flexibilidad cognitiva, medida utilizando el test de Wisconsin Sorting Card Test. Al analizar las medidas cognitivas, detectaron valores inferiores en todas las medias en los portadores del haplotipo de riesgo, solo encontrando significación estadística en el minimental test, no así en Winconsin Sorting Card Test y TMT. Respecto a los volúmenes de materia gris, se detectaron volúmenes menores de materia gris estadísticamente significativos en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, siendo máximas estas diferencias en el giro medial frontal derecho y en trígono frontal inferior derecho, así como en la corteza calcarina izquierda con extensión a la corteza superior izquierda. Estos autores hipotetizaban que al haberse encontrado una correlación entre una función cognitiva general pobre y un menor volumen de materia gris, los portadores del haplotipo de riesgo al tener un menor volumen de materia gris, tendrían una peor función cognitiva general. Los hallazgos de este estudio, apoyarían la importancia de este haplotipo de riesgo, que se ha asociado además con un mayor riesgo de esquizofrenia, una alteración de la expresión de mRNA

de la disbindina y una reducción de la función cognitiva y de la respuesta electrofisiológica (Donohoe, Frodl et al.).

Es importante señalar que las alteraciones en estas áreas cerebrales, respaldarían los hallazgos de este grupo, Donohoe, y cols en otros estudios, como el papel de este haplotipo en el deterioro de la memoria de trabajo espacial, (Donohoe, Morris et al. 2007), y las alteraciones electrofisiológicas en el procesamiento visual temprano (Donohoe, Morris et al. 2008), al ser áreas implicadas en estos dominios cognitivos.

Cerasa y cols. en 2010, realizaron un estudio con RMN en población sana para valorar la existencia de diferencias en el grosor de la corteza cerebral entre los portadores del haplotipo de riesgo CAT, formado por los SNPs: 2619539, 3213207, rs2619538 de la disbindina y los no portadores. Para ello, contaron con una muestra de 107 sujetos sanos, detectándose 14 portadores del haplotipo de riesgo y 93 no portadores. Así mismo, también se les hizo una valoración cognitiva, recogiendo variables como la memoria verbal, recuerdo inmediato y demorado medido por el Test de la Memoria Verbal de Rey, memoria visual a corto plazo y razonamiento lógico medido por la Matriz Progresiva de Raven. Respecto a las funciones ejecutivas, sus componentes, atención fue medido por el Test de Stroop y la flexibilidad cognitiva mediante el Wincosin Sorting Card Test. Además, para medir la memoria de trabajo verbal, espacial y visual se utilizó el N-Back Test. En este estudio, se detectó un efecto significativo en el grupo de portadores del haplotipo de riesgo en la corteza orbitofrontal medial, encontrándose que los portadores del haplotipo de riesgo tenían un grosor cortical mayor que los no portadores. Cuando se disminuía el nivel de significación a $p \leq 0,01$, los portadores del haplotipo de riesgo tenían un mayor grosor en el cuneus derecho, corteza cingulada y de la corteza orbitofrontal izquierda lateral y medial. En

relación a los resultados obtenidos por ambos grupos de sujetos sanos en las pruebas cognitivas, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (Cerasa, Quattrone et al.). Estos autores afirmaban que estos resultados apoyarían la importancia que también habían señalado otros grupos como Donohoe y cols., Fallgatter y cols., Markow y cols. o Wolf y cols. (Donohoe, Frodl et al. ; Fallgatter, Ehlis et al. ; Markov, Krug et al. ; Wolf, Jackson et al. ; Fallgatter, Herrmann et al. 2006; Donohoe, Morris et al. 2007), sobre el papel de la disbindina en la regulación de la función prefrontal, y en particular de la corteza orbitofrontal (Weickert, Straub et al. 2004). Como se ha señalado previamente, Wolf y cols., en un estudio de RMN funcional detectaban una disminución de la actividad en el área prefrontal durante la ejecución de tareas emocionales en los portadores de la variante de riesgo de la disbindina (Wolf, Jackson et al.), al igual que, Donohoe y cols. en 2010 (Donohoe, Frodl et al.), observando una atrofia significativa en la corteza occipital y prefrontal en pacientes con esquizofrenia portadores del mismo haplotipo de riesgo. Esta diferencia de resultados podría resultar un tanto contradictoria, observándose un efecto similar en los resultados obtenidos por Narr y Fallgatter (Fallgatter, Ehlis et al. ; Fallgatter, Herrmann et al. 2006; Narr, Szeszko et al. 2009). Así este primer autor, Narr, encontraba una disminución del grosor de la corteza cerebral y especialmente de la corteza temporal en los pacientes portadores del alelo de riesgo del SNP rs1018381, y un aumento de grosor en controles. En el caso de Fallgatter y cols., encontraban un efecto contrario entre el grado de función a nivel prefrontal en pacientes y en controles, portadores del alelo de riesgo del SNP rs2619528. Así, los pacientes portadores del alelo de riesgo mostraban una hipofunción del área prefrontal, mientras que los controles sanos presentaban una hiperfunción. Las teorías que proponen estos dos autores con el fin de explicar estos hallazgos, serían un efecto protector del aumento de grosor en los controles, según Narr y cols., o una

relación de U invertida entre el tono glutamatérgico, regulado por la expresión de la disbindina y el funcionamiento cognitivo prefrontal según Falgatter y cols.

Así, Cerasa y cols. aportaban una explicación distinta, refiriendo que el aumento o disminución de la expresión de la disbindina puede estar relacionado con otras vías biológicas, como por ejemplo, el efecto de epistasis entre el gen de la disbindina y factores neurotróficos. Señalan que la disbindina aumentaría la exocitosis glutamatérgica aumentando la regulación a la alta de moléculas de la maquinaria presináptica como SNAP25 (Numakawa, Yagasaki et al. 2004) y que igualmente, estudios realizados in vitro, han demostrado también que el BDNF aumenta la expresión de dicha molécula, SNAP25, en neuronas cultivadas (Feng, Wang et al. 1999; Yee, Jones et al. 2003).

Wolf et al en 2010, han publicado su estudio sobre la disbindina y sus efectos en la memoria de trabajo emocional. Para ello, analizó una muestra de 56 sujetos sanos y se escogió una tarea de memoria de trabajo que consistía en expresiones faciales. El SNP que se estudió fue el rs1047631 y se observó que el genotipo relacionado con una mayor expresión mostró una mayor capacidad de la memoria de trabajo para las caras felices en comparación con los portadores del genotipo con menor expresión. Se observó que la actividad en diversas regiones cerebrales, en las que se sabe que se expresa la disbindina, estaba aumentada, incluyendo hipocampo, cortex temporal y frontal. Estos aumentos de actividad ocurrían en relación con las emociones, observándose predominantemente cuando la actividad se relacionaba con el rendimiento para caras felices. Esto sugeriría una relación entre la variabilidad de la expresión de la disbindina y el componente emocional de la memoria así como la activación de áreas cerebrales relacionadas con esta función. Los efectos sinápticos de la disbindina

implicarían unas alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgicas y glutamatérgicas que se relacionarían con una mayor memoria de trabajo (Wolf, Jackson et al.).

En relación con el estudio de un SNP rs2619538, que se ha replicado como polimorfismo de riesgo para la esquizofrenia en varios estudios, Mechelli y cols. en 2010, realizaron un estudio para valorar la relación entre este polimorfismo de la disbindina y la función cerebral durante el procesamiento visual en niños. Se ha propuesto previamente que la disbindina se podría asociar con diferencias en el procesamiento visual, ya que la disbindina se expresaría en el cortex occipital y estaría también implicado en la neurotransmisión de glutamato y NMDA. Para ello, estudiaron una muestra de 61 niños sanos con edades entre 10 y 12 años, y el SNP rs2619538. Se utilizó resonancia magnética funcional y se utilizó una tarea visual en la que los niños debían apretar unos botones cuando imágenes coincidieran en la imagen visual mostrada. También se valoró el cociente intelectual mediante el Test abreviado Weschler de Inteligencia (WAIS), y se descartaron la posibilidad de existencia de trastornos de la conducta en estos controles. De esta forma, observaron que los portadores del alelo de riesgo tenían una mayor activación del giro lingual y fusiforme y del giro occipital inferior. Concluyéndose que las variantes genéticas de la disbindina se asociarían con diferencias en el funcionamiento de áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento visual, y que estos efectos eran evidentes en niños. Estos hallazgos podrían ser compatibles con la noción de que el gen de la disbindina influye en el desarrollo cerebral y que modula el riesgo de esquizofrenia (Mechelli, Viding et al.).

Siguiendo con los estudios realizados en niños, Tognin y cols. en 2011, realizaron un estudio con el fin de analizar el impacto de la disbindina en la estructura cerebral de niños e hipotetizaban que determinado genotipo del SNP rs2619538, estaría

asociado con diferencias en el volumen de la sustancia gris y blanca en regiones cerebrales implicadas en la esquizofrenia. Para ello utilizaron RMN en una muestra de 52 niños de edades comprendida entre los 10 y 12 años, encontrando que los individuos homocigotos para el alelo de riesgo AA, al ser comparados con los portadores del genotipo TT, mostraban una reducción del volumen de la sustancia gris en el giro cingulado anterior izquierdo y un volumen de la sustancia blanca en el área frontal medial. Esto sugería que las variaciones genéticas de la disbindina se asociaban con diferencias en la materia gris y blanca, y que esos efectos se mostraban ya en edades tempranas, apoyándose de esta forma la teoría de que el genotipo de la disbindina influye en el desarrollo cerebral pudiendo influir en la vulnerabilidad a la esquizofrenia (Tognin, Viding et al.). El giro cingulado anterior izquierdo, en estudios de neuroimagen ha sido relacionado con la esquizofrenia (Fornito, Yung et al. 2008), y también se ha encontrado una asociación con la esquizofrenia en la edad infantil (Marquardt, Levitt et al. 2005), así como una asociación de esta región con una pobre función cognitiva, especialmente de la toma de decisiones, atención, capacidad para flexibilizar, mentalización y proceso de recompensa que se ha observado alterada en pacientes crónicos (Brune, Schaub et al.), así como en primeros episodios (Szeszko, Bilder et al. 2000). La corteza cingulada anterior se ha relacionado con la integración de los aspectos emocionales y cognitivos durante la producción del lenguaje (Mesulam 2000), habiéndose encontrado deterioro en estos en la esquizofrenia (DeLisi 2001). Además en esta región, se han detectado alteraciones en la conectividad en niños y adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano (Kumra, Ashtari et al. 2005). Es importante señalar que respecto al gen de la disbindina, otro autor, también encontró una asociación entre la disbindina y la esquizofrenia de inicio en la infancia (Gornick, Addington et al. 2005). Apoyando la relación entre las variaciones genéticas de la

disbindina y este área cerebral, como se ha señalado previamente, Markov y cols. en 2009 en un estudio con resonancia magnetica funcional detectaron diferencias en la activación de la corteza cingulada anterior durante un proceso de fluencia semántica verbal, en la parte rostral del cortex cingulado anterior en este caso en sujetos adultos sanos, aunque en este caso se estudiaba el SNP rs1018381 de la disbindina (Markov, Krug et al. 2009).

Tabla 3. Resumen de los estudios realizados sobre el gen de la disbindina y alteraciones estructurales en neuroimagen en esquizofrenia.

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Narr et al. 2009</u> Disbindina y activación cerebral	64 pacientes con esquizofrenia y 42 sujetos sanos	RMN	rs1018381	Asociación entre la ↓del volumen cerebral y el alelo de riesgo en pacientes, ↑en controles. ↓corteza giro temporal superior y medial y suprageniculada y paracingulada en pacientes.
<u>Thimm et al. 2009</u> Disbindina y memoria episódica en sujetos sanos	84 sujetos <u>sanos</u>	Resonancia magnética funcional, Tarea de caras	rs1018381	Portadores de alelo de riesgo: Codificación: ↑activ giro frontal medial izquierdo y cuneus. Recuperación: ↑activ. Giro frontal medial e inferir, lóbulo parietal inferior derechos.
<u>Thimm et al. 2010</u> disbindina y la atención	80 sujetos <u>sanos</u>	RMN f versión modificada el Original attention network test (ANT)	rs1018381	No con alerta u orientación, si menor activación en el giro frontal superior izquierdo, relacionado con el control ejecutivo
<u>Markov et al. 2009</u> Disbindina y activación cerebral durante la producción del lenguaje	46 sujetos <u>sanos</u>	RMNf Tarea con ≠ tipos palabras	rs1018381	No diferencias en resultados pruebas, pero si mayor activación cortex cingulado anterior y giro temporal dcho
<u>Markov et al. 2010</u> Memoria de trabajo en sujetos sanos	57 sujetos sanos	CPT versión 2-back RMNf	rs1018381	No ≠ test cognitivo. ↑activación portadores alelo T del giro frontal medial bilateral y de la corteza prefrontal dorsolateral
<u>Donohoe et al. 2010</u> Materia gris en pacientes con esquizofrenia	70 pacientes	RMN Minimental test, TMT, Wisconsin card	Haplotipo CAT: rs2619539, 3213207, rs2619538	Diferencias en minimal. ↓materia gris en corteza prefrontal dcha, giro frontal dcho, trigono frontal inferior derecho, corteza calcarina izquierda con extensión corteza superior izquierda

ESTUDIO	POBLACIÓN (N)	PRUEBAS	SNPs	HALLAZGOS
<u>Cerasa et al, 2010</u>	107 sujetos sanos	Memoria verbal rey, visual, RAVEN, test stroop, test WINCONSIN, N-backtest RMN	CAT rs2619539, 3213207, rs2619538	No ≠ test cognitivo. Portadores de riesgo: ↑ grosor cortical orbitofrontal medial
<u>Wolf et al, 2010</u> disbindina y memoria de trabajo emocional	56 sujetos sanos	Tarea de memoria de trabajo que consistía en expresiones faciales caras RMN funcional	rs1047631	Genotipo mas expresado mayor capacidad de la memoria de trabajo para las caras felices Aumento actividad hipocampo, cortex temporal y frontal, relacionados con emociones
<u>Mechelli et al, 2010</u> Disbindina y procesamiento visual en niños sanos	61 niños <u>sanos</u>	RMNf	rs2619538	Portadores alelo riesgo mayor activación
<u>Tognin et al, 2011.</u> Relacion entre disbindina y estructura cerebral en niños	52 niños de 10-12 años	Tarea con dos tipos de palabras RMN	rs2619538	Homocigotos AA vs TT, ↓ materia gris en giro cingulado anterior izquierdo. y sustancia blanca en area frontal medial.

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha explicado en la introducción, numerosos estudios han encontrado asociaciones entre diversas variantes del gen de la disbindina y: mayor vulnerabilidad a padecer esquizofrenia, mayor gravedad en la sintomatología negativa, determinadas alteraciones cognitivas y diversas alteraciones estructurales cerebrales tanto en pacientes con esquizofrenia como en población general. Igualmente, se ha encontrado diferencias entre variantes de este gen y la esquizofrenia de inicio precoz o tardío. Sin embargo, los estudios realizados hasta este momento, se basan en muestras de pacientes con esquizofrenia crónica o evolucionada, no existiendo actualmente estudios sobre la relación entre las variantes genéticas de la disbindina y la cognición o alteraciones cerebrales en primeros episodios psicóticos.

El estudio de pacientes con un primer episodio psicótico aporta una serie de ventajas, fundamentalmente la disminución de diversos factores de confusión tales como la exposición prolongada a fármacos, por lo que estos estudios nos acercan a las anomalías “puras” de la enfermedad. Dado que se han detectado déficits en la función cognitiva, así como alteraciones estructurales cerebrales al evaluar pacientes con esquizofrenia ya desde el momento en que la enfermedad debuta con un primer episodio psicótico, el estudio de la disbindina en estos pacientes nos podría aportar información útil acerca del papel de este gen en esta patología.

2.2. OBJETIVOS

Objetivo 1: Investigar si existe una relación entre los genotipos de los siguientes SNPs en el gen de la disbindina: rs2619528, rs2619538, rs2619539, rs760761, rs3213207, así como entre sus haplotipos y riesgo de psicosis no afectiva en una muestra de pacientes con primer episodio de psicosis y un grupo control de sujetos sanos.

Objetivo 2: Valorar si las variantes anteriormente descritas de este gen influyen en la expresión clínica (síntomas y cognición) de un primer episodio de psicosis no afectiva.

Objetivo 3: Estudiar si estas variantes genéticas influyen en la variabilidad de la estructura cerebral en pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva.

Objetivo 4: Valorar si estas variantes genéticas influyen en la variabilidad de la estructura cerebral en sujetos sanos.

2.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis 1: Si bien variaciones en SNPs individuales del gen de la disbindina no se asociaran con un mayor riesgo de desarrollar psicosis no afectiva, diversos haplotipos en este gen sí que conferirán un mayor riesgo.

Hipótesis 2: Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán en la edad de inicio del primer episodio de psicosis no afectiva así como en la expresión clínica a nivel de síntomas psicóticos.

Hipótesis 3: Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán en la gravedad de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva al inicio del tratamiento.

Hipótesis 4: Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán negativamente en la presencia de alteraciones estructurales cerebrales en los pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva al inicio del tratamiento.

Hipótesis 5: Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán negativamente en la presencia de alteraciones estructurales cerebrales en sujetos sanos.

3. **MATERIAL Y MÉTODO.**

3.1. ÁMBITO DE ESTUDIO

El estudio se ha realizado dentro del Programa de Atención a las Fases Iniciales de Psicosis (PAFIP) del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander. Este servicio forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Los objetivos del programa PAFIP son tanto de tipo asistencial como investigador. Desde un punto de vista asistencial, el objetivo es dar asistencia intensiva y multidisciplinar a todas las personas de Cantabria (excepto el sector de Torrelavega), que presentan un primer episodio de psicosis durante el periodo crítico de la enfermedad, es decir, en los tres primeros años. Para ello consta de un protocolo de seguimiento farmacológico con optimización de dosis y fomento de adherencia terapéutica, intervenciones psicoterapéuticas individuales y psicoeducación individual, grupal y de familias, e intervenciones psicosociales. Los objetivos específicos asistenciales son la recuperación temprana y la prevención de recaídas en el periodo crítico.

Desde un punto de vista investigador, PAFIP es un programa prospectivo y naturalístico que pretende mejorar el conocimiento sobre las fases iniciales de la esquizofrenia y otras psicosis no afectivas, a nivel clínico, neurocognitivo, neuroanatómico, inmunológico y genético. En concreto, tres aspectos específicos han sido de interés fundamental en este programa: la creación de un laboratorio de neuropsicología, el desarrollo de una unidad de análisis de neuroimagen en psiquiatría y el estudio de marcadores endofenotípicos en esquizofrenia.

El programa PAFIP reclutó a su primer paciente en febrero de 2001, con el objetivo de atender a la totalidad de los casos incidentes de esquizofrenia y trastornos

relacionados en Cantabria. Tres meses antes de la puesta en marcha del programa se realizó una labor de difusión en centros de atención primaria y unidades de salud mental y se han realizado reuniones periódicas posteriores para mantener las derivaciones de pacientes. Las derivaciones al programa son realizadas desde el servicio de urgencias del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, unidades de salud mental y centros de atención primaria de Cantabria y, excepcionalmente, desde servicios sociales del área. El estudio longitudinal PAFIP ha incorporado a 433 pacientes entre febrero de 2001 y agosto de 2011.

3.2. MUESTRA

3.2.1. Pacientes

Se incluye en este estudio una muestra de 433 pacientes diagnosticados de primer episodio de psicosis no afectiva. Los pacientes, para formar parte del estudio, han de cumplir los siguientes criterios de inclusión: presentar una edad comprendida entre los 15 y 55 años, presentar un primer episodio psicótico y cumplir criterios diagnósticos clasificados en las categorías de la CIE-10: F20 a F29-Esquizofrenia y trastornos relacionados (Ver apéndice 1). Se definió como Primer Episodio Psicótico a: “aquel estado psicopatológico, en el que por primera vez, y al margen de su duración, el paciente presenta síntomas psicóticos de suficiente intensidad como para permitir establecer un diagnóstico de psicosis, no habiendo recibido tratamiento psiquiátrico específico para el mismo”.

Con el fin de establecer un diagnóstico definitivo, a los 6 meses de la inclusión del paciente en el estudio se realizó una entrevista estructurada, SCID-I (Structured Clinical Interview for the DSM-IV), estableciéndose los siguientes posibles diagnósticos: esquizofrenia, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, y trastorno de ideas delirantes.

Así mismo, en este estudio se establecieron unos criterios de exclusión: haber recibido tratamiento antipsicótico con anterioridad durante más de 4 semanas, presentar patología orgánica cerebral o retraso mental (según criterios diagnósticos DSM-IV/CIE-

10), o presentar dependencia a sustancias tóxicas (según criterios diagnósticos DSM-IV/CIE-10).

Posteriormente, estos pacientes han sido evaluados con diferentes protocolos neuropsicológicos y de neuroimagen en diferentes estadios de la enfermedad. Es importante reseñar, que este estudio fue aprobado por el Comité de Etica del Hospital Universitario Marques de Valdecilla. Todos los participantes en este estudio, tanto pacientes como controles, fueron informados de los objetivos y metodología del mismo, debiendo firmar el consentimiento informado antes de ser incluidos. (Ver apéndice 2).

3.2.2. Sujetos sanos

Con el fin de poder comparar determinadas variables con unos valores de referencia (variables de la batería cognitiva, variables neuro-radiológicas, determinaciones analíticas, estudio genético) se ha recogido una muestra control.

Así en este estudio se incluye un grupo de voluntarios sanos formado por 831 sujetos reclutados a través de anuncios en la comunidad. Al igual que en el caso de los pacientes, estos sujetos control deben cumplir unos criterios de inclusión: carecer de antecedentes psiquiátricos o de retraso mental, enfermedades neurológicas ni otro tipo de enfermedades, así como pérdidas de conciencia significativas y carecer de historia de psicosis en familiares de primer grado. Esta información se ha obtenido mediante una versión abreviada de la escala CASH (Comprehensive Assessment of Symptoms and History) (Andreasen, Flaum et al. 1992).

Este grupo es similar al grupo de pacientes en edad, género, dominancia manual, nivel educacional y nivel socioeconómico de los padres.

De este grupo de controles sanos, 66 sujetos realizaron la valoración cognitiva y a 40, se les realizó el estudio de neuroimagen. El total de 831 sujetos aportaron una muestra de sangre para estudios genéticos.

3.3. VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Ya que el objetivo general del estudio presentado en esta tesis doctoral es el análisis de la influencia de una serie de variantes genéticas en el riesgo de presentar un primer episodio de una psicosis no afectiva, así como en su expresión fenotípica inicial y en las alteraciones estructurales cerebrales asociadas, se recogerán una amplia serie de variables, que incluyen: (1) variables sociodemográficas y premórbidas, (2) variables clínicas, (3) variables cognitivas, (4) variables de estructura cerebral, y (5) variables genéticas. No todos los pacientes fueron evaluados con todos los instrumentos, siendo por ejemplo el número de pacientes a los que se realizó la valoración cognitiva superior al número al que se realizó el estudio de neuroimagen (los tamaños muestrales para cada variable serán reflejados en cada análisis realizado).

3.3.1. Variables sociodemográficas y premórbidas

Se recogen como variables sociodemográficas y premórbidas, la edad, sexo, nivel educacional máximo alcanzado, duración de la psicosis sin tratar, consumo de tóxicos, así como el cociente intelectual premorbido.

Para recoger estas variables, se realiza una entrevista general tanto con el paciente como sus familiares.

Con la información obtenida, se realiza un consenso entre miembros del equipo, para establecer la edad de inicio de la psicosis, calculándose posteriormente la DUP (duración de psicosis sin tratar). La DUP se definió como el periodo, en meses, que

transcurrió desde la presentación de delirios, alucinaciones, comportamiento extravagante o trastornos formales del pensamiento (de acuerdo con la definición en la escala SAPS de los mismos) de forma continuada, y el inicio del tratamiento antipsicótico. Así, se calculará restando de la edad de admisión en el programa la edad de inicio de la psicosis.

Respecto al nivel educacional, se codificó esta variable en tres niveles educacionales: estudios primarios, secundarios (formación profesional y bachillerato) y estudios superiores (universitarios).

Sobre el consumo de tóxicos, se recogió la edad de inicio de consumo de cannabis, las sensaciones producidas por el consumo de tóxicos, así como la cantidad diaria consumida de distintos tóxicos (tabaco, alcohol, cannabis, estimulantes, sedantes, cocaína, heroína, alucinógenos, inhalantes).

Respecto a las medidas premorbidas, como se ha comentado, se recogerá como variable el cociente intelectual premorbido. Este se calculará mediante la puntuación en el sub-test Vocabulario del WAIS III (Weschler, 1999). La puntuación en esta escala ha sido considerada como una buena representación de la capacidad mental general de las personas (Lezak, 1995) y se ha utilizado como un estimador válido del nivel de capacidad intelectual premorbida (Yates, 1954). En esta tarea se presentan oralmente al sujeto palabras y se le pide que las defina. Consta de 33 palabras ordenadas por nivel de dificultad. Las definiciones dadas por el sujeto son puntuadas de 0 a 2 puntos siguiendo normas y criterios establecidos en la batería y basados en el estudio de la muestra normativa. Las puntuaciones brutas obtenidas son transformadas según la edad del

sujeto siguiendo los baremos de la prueba. La puntuación transformada (puntuación escalar) es la variable que se utiliza en los análisis.

3.3.2. Variables clínicas

3.3.2.1. Edad de inicio:

Se ha considerado como edad de inicio, la edad en que el paciente comenzó a presentar delirios, alucinaciones, comportamiento extravagante o trastornos formales del pensamiento (de acuerdo con la definición en la escala SAPS de los mismos) de forma continuada.

3.3.2.2. Presentación clínica:

La evaluación de las variables clínicas tuvo lugar durante la primera entrevista en el momento de inclusión de los pacientes en el programa de primeros episodios (PAFIP). Las variables consideradas fueron los síntomas psicóticos positivos y negativos, que fueron valorados mediante la Escala para la valoración de síntomas negativos (SANS; (Andreasen, 1983)) y la Escala para la valoración de síntomas positivos (SAPS; (Andreasen, 1984)) (Ver apéndice 3).

Cada una de las escalas consta de 5 ítems relacionados con delirios, alucinaciones, conducta extravagante, trastornos formales del pensamiento y afecto inapropiado en el caso de la SAPS; y alogia, apatía, asociabilidad, aplanamiento afectivo y atención en el caso de la SANS. Es posible utilizar cada ítem por separado, teniendo en cuenta que cada uno tiene una puntuación que va de 0 a 5; aunque también se pueden utilizar las puntuaciones totales SAPS y SANS, y más frecuentemente se

puede recurrir al uso de las dimensiones extraídas de las agrupaciones de items: dimensión psicótica (delirios y alucinaciones), dimensión negativa (alogia, apatía, asociabilidad y aplanamiento afectivo) y dimensión desorganizada (conductas extravagantes, alteraciones del pensamiento y afecto inapropiado) (Grube et al., 1998).

Para el presente trabajo se utilizaron tanto las puntuaciones totales como las de sus tres dimensiones.

3.3.3. Variables cognitivas:

Los datos cognitivos de los pacientes se obtuvieron después de la estabilización de los síntomas psicóticos, con el objeto de maximizar la colaboración del paciente y evitar los efectos del estado psicótico. Doce semanas es el tiempo que hemos estimado necesario para la estabilización de los síntomas psicóticos y para poder llevar a cabo la evaluación neuropsicológica.

La evaluación cognitiva se ha realizado con las siguientes pruebas: Test de aprendizaje verbal de Rey, Figura compleja de Rey, Prueba de las clavijas, Trail Making Test, Sub-tests de dígitos, clave de números y vocabulario de la batería WAIS III, y Continuous Performance Test.

1. DÍGITOS EN ORDEN INVERSO:

Se evaluó con el subtest de dígitos de la batería WAIS III (Weschler 1999). El test de dígitos consta de dos partes: dígitos en orden directo, que sólo requiere memoria repetitiva simple de la lista de números presentada, y dígitos en orden inverso, tarea en la que el sujeto tiene que repetir, en orden inverso al presentado verbalmente, la

mencionada lista. El rendimiento en la prueba de dígitos en orden directo puede considerarse indicativo del funcionamiento de la capacidad del bucle fonológico de la memoria de trabajo, ya que sólo requiere del mantenimiento de la información, mientras que el rendimiento en los dígitos en orden inverso puede considerarse indicativo de la capacidad del ejecutivo central ya que requiere mayor manipulación y visualización mental de los números, así como flexibilidad al tener que cambiar el orden de adelante hacia atrás. La mediana en dígitos en orden directo se mantiene constante en 7 dígitos entre las edades de 16 a 54 años; la mediana para dígitos en orden inverso es de 5 dígitos entre las edades antes mencionadas (Weschler 1999).

2. TRAIL MAKING TEST:

El Trail Making Test es una tarea que originalmente se incluyó dentro del Army Individual Test Battery. Se trata de una prueba muy sensible, de utilización sencilla y que discrimina fiablemente entre individuos sanos y con daño cerebral (Lezak M. 1995). La tarea se compone de dos partes. En la primera parte (TMT-A) se presenta al sujeto una hoja en la que están distribuidos círculos numerados. El sujeto tiene que unirlos con un trazado continuo siguiendo el orden de los números. En la segunda parte (TMT-B) los círculos contienen números y letras. El sujeto tiene que unirlos alternando números y letras y respetando los respectivos órdenes numérico y alfabético. En ambas partes se computa el tiempo en segundos que se tarda en completar la tarea; ambas partes requieren velocidad psicomotora y escaneo visual, pero sólo la segunda parte requiere además capacidad de cambio atencional, por esta razón ha sido considerada tanto una tarea de atención selectiva como de flexibilidad cognitiva y por lo tanto capaz de reflejar el funcionamiento de las funciones ejecutivas (Lezak 1995). La diferencia entre el tiempo empleado en completar la parte B y la parte A, al eliminar el componente de

la velocidad de procesamiento, puede considerarse un índice de función ejecutiva (Stuss et al., 2001). Periañez y cols., (2007) no han encontrado diferencias entre la utilización del índice $(B-A/A)$ y $(B-A)$, por lo que en el presente trabajo utilizaremos este segundo índice.

3. TEST DE APRENDIZAJE VERBAL DE REY:

En este test se lee una lista de 15 palabras (lista A) que el sujeto debe memorizar. La lista es leída cinco veces y tras cada lectura el sujeto debe tratar de repetirla lo más exhaustivamente posible, sin importar el orden. Tras esto, se lee al sujeto, una sola vez, una segunda lista (lista B) cuya función es ejercer un efecto de interferencia y que contiene 15 palabras diferentes que el sujeto debe tratar de repetir. Inmediatamente después debe tratar de recordar otra vez la primera lista. Tras 30 minutos de demora se le vuelve a preguntar por la primera lista para evaluar el recuerdo a largo plazo. Finalmente, se le presenta al sujeto una hoja escrita en la que aparezcan un total de 50 palabras entre las que se encuentran las quince palabras de la primera lista. Aquí el sujeto debe reconocer cuales son las palabras de la primera lista. Esta prueba mide recuerdo inmediato, memoria con estímulo interferencia, memoria a corto plazo y memoria de reconocimiento.

4. FIGURA COMPLEJA DE REY:

La figura compleja de Rey (FCR) es una tarea de copia y reproducción de memoria (Rey 1941; Oserrieth 1944) en la que se presenta al sujeto una figura lineal abstracta y se le pide que haga una copia lo más precisa posible. Tres minutos después de terminada la copia se le pide que realice una reproducción de memoria. 20 minutos después se vuelve a pedir una nueva reproducción de memoria. Básicamente se

consideran 18 partes predeterminadas de la figura y se valora la presencia o ausencia de dichas partes así como su nivel de detalle. Se obtiene con ello una puntuación cuantitativa para cada una de las ejecuciones sobre un total de 36 puntos. La realización de este test requiere de diversas funciones como la praxis visoconstructiva, la capacidad de planificación y la memoria visual.

5. CLAVE DE NÚMEROS:

La clave de números es una de las subescalas de la batería WAIS III. Consiste en la presentación al sujeto de una tabla en la que a cada número del 1 al 9 se asocia un símbolo sin sentido. Bajo esa tabla, que sirve de muestra, aparece otra con una serie aleatoria de números entre el 1 y el 9. La tarea del sujeto consiste en colocar debajo de cada uno de esos números el símbolo que le corresponde según la tabla de muestra. La tarea se prolonga durante dos minutos y se pide al sujeto que complete tantos símbolos como pueda. Este subtest se ve influido por la capacidad de aprendizaje incidental y por la atención. Sin embargo, una de las funciones que más influye en su ejecución es la velocidad psicomotora y de procesamiento (Salthouse 1992; Brébion et al. 1998).

6. TEST DE CLAVIJAS:

Este instrumento, conocido como “Grooved Pegboard Test” (Lafayette Instrument Company), evalúa la capacidad motriz fina. La tarea consiste en colocar clavijas metálicas en los 25 orificios de un tablero perforado que se encuentran girados aleatoriamente, utilizando primero la mano dominante y después la mano no dominante. Con la mano derecha las clavijas se deben insertar de izquierda a derecha. Con la mano izquierda las clavijas se deben insertar de derecha a izquierda. Requiere coordinación visuo-motora. También evalúa lateralización del daño cerebral.

7. VOCABULARIO:

Se evaluó mediante el subtest con dicho nombre incluido en la batería WAIS III. Consiste en definir oralmente una serie de 33 palabras que el examinador leerá en voz alta, ordenadas por nivel de dificultad. Mide comprensión verbal, desarrollo del lenguaje, formación de conceptos, memoria verbal y riqueza de ideas. Tal y como se ha dicho anteriormente, la inteligencia premórbida se estimará por esta prueba ya que, el nivel de vocabulario ha sido considerado como una buena representación de la capacidad mental general de las personas (Lezak, 1995) y se ha utilizado como un estimador válido del nivel de capacidad intelectual premórbida (Yates, 1954). Las definiciones dadas por el sujeto son puntuadas de 0 a 2 puntos siguiendo normas y criterios establecidos en la batería y basados en el estudio de la muestra normativa. Las puntuaciones brutas obtenidas son transformadas para el nivel de edad del sujeto siguiendo los baremos de la prueba. La puntuación transformada (puntuación escalar) es la variable que se utiliza en los análisis.

8. CONTINUOUS PERFORMANCE TEST:

El Continuous Performance Test (CPT) (Rosvold et cols., 1956) tiene una versión computerizada con estímulo degradado (Conners, 1955). El CPT es una prueba psicológica que nos da la medida de la atención sostenida y selectiva, así como la impulsividad de una persona. La atención sostenida es la capacidad de mantener un enfoque coherente en alguna actividad continuada o estímulo, y se asocia con la impulsividad. La atención selectiva es la capacidad de concentrarse en los estímulos e ignorar los estímulos que no compiten. Esta habilidad se asocia con la distracción. En ocasiones, como la que nos compete, el CPT puede usarse como parte de una batería de

pruebas para valorar el funcionamiento ejecutivo o la capacidad para ordenar y gestionar la información.

En la tarea se sitúa al sujeto frente a una pantalla de ordenador en la cual se suceden letras. El sujeto debe responder presionando una tecla del ordenador cada vez que aparece el estímulo indicado previamente. El test presenta un total de 360 estímulos consistentes en letras, de los cuales solamente 80 son “targets”. Los estímulos se suceden en la pantalla aproximadamente cada segundo y se presentan sobre un fondo ruidoso que dificulta su percepción.

3.3.4. Variables de estructura cerebral

Todas las imágenes de resonancia magnética (RM) han sido obtenidas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla utilizando un dispositivo 1.5 Tesla General Electric SIGNA System (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). La metodología utilizada es la descrita con detalle por Harris y cols. (1999) y que se resume brevemente a continuación. Las imágenes en tres dimensiones T1, utilizando Spoiled Grass Sequence (SPGR), fueron obtenidas en el plano coronal con los siguientes parámetros: tiempo echo (TE)=5 ms, tiempo de repetición (TR)=24 ms, número de excitaciones (NEX)=2, ángulo de rotación= 45°, campo de visión (FOV)= 26x19.5 cm, grosor de las capas=1.5 mm y matriz de 256x192. Las secuencias en dos dimensiones PD y T2 se obtuvieron de la siguiente manera: adquisiciones coronales de 3.00 mm de grosor, TR=3000 ms, TE=36 ms (para PD) y 96 ms (para T2), NEX=1, FOV=26X26 CM, matriz de 256X192. La resolución fue 1.016x1.016 mm para las tres modalidades.

El procesamiento de las imágenes se realiza utilizando el software BRAINS2, desarrollado en la Universidad de Iowa (Andreasen, Cohen et al. 1992; White, O'Leary et al. 2001). Las imágenes T1 se normalizan espacialmente y se transforman en voxeles de 1.0-mm³ de forma que el eje antero-posterior del cerebro se realinea paralelo a la línea de la comisura antero-posterior y la fisura interhemisférica con los otros dos ejes; las imágenes T2 y PD se alinean con lo anterior. El conjunto de datos es segmentado utilizando el método de análisis discriminante de entrenamiento automático (Harris et al., 1999).

Para medir el volumen total y los volúmenes de regiones específicas se utilizará el software BRAINS2 que crea una red neural artificial (artificial neural network; ANN) a través de la cual se pueden realizar las medidas volumétricas (Magnotta, Heckel et al. 1999) y delinear con fiabilidad una estructura cerebral en cuestión. Aunque la mayoría de las estructuras se pueden trazar de forma automática, para obtener la mayor validez anatómica de los volúmenes, es necesaria cierta cantidad de trazado manual. Los trazados de ANN frontal se revisan siguiendo la guía de trazado de University of Iowa Mental Health Clinical Research Center (http://www.psychiatry.uiowa.edu/mhcr/IPLpages/manual_tracing.htm). La fiabilidad de ANN se ha comparado con la técnica humana y la R resultante fue de 0.94.

El programa BRAINS2 permite también la medición automática del volumen de materia gris tanto a nivel cerebral total como de las distintas regiones cerebrales. Para ello es necesario calcular el tamaño de la superficie cortical y el grosor de cada una de las regiones seleccionadas.

Se utilizan como variables morfométricas en este estudio: los volúmenes de materia gris cerebral total, del lóbulo temporal, parietal, occipital, frontal, del núcleo caudado, putamen y tálamo, así como el volumen de materia blanca total, materia cerebral total (suma de materia gris y blanca cerebral total) y los volúmenes de líquido cefalorraquídeo (LCR) exterior a la corteza y de los ventrículos laterales.

Además de estas variables, se utilizan las variables de grosor de la corteza frontal, parietal, temporal y occipital, así como el espesor cortical total.

En todas estas variables se realiza la medida tanto de las estructuras totales como de cada uno de los hemisferios.

3.3.5. Variables genéticas

3.3.5.1. Recogida de muestra biológica

El ADN de pacientes y controles se extrae de muestras de sangre venosa periférica. Para ello se pasa la sangre del tubo original a 3 tubos Falcon de 15 ml, con el fin de ver el volumen, que generalmente es de 3 ml. Posteriormente se centrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos, retirándose tras esto el plasma con pasteur. Se mide el volumen de suspensión densa que queda, consistiendo éste en eritrocitos y leucocitos, y se diluye a la mitad con suero fisiológico, es decir si se obtienen 2ml se añaden otros 2ml de suero fisiológico. 1/3 de Ficoll, que ha sido extraído de la nevera 15 minutos antes de usar y que se va a usar en la oscuridad, se deposita en otro Falcon de 15 ml, en el caso de tener 2 ml de eritrocitos y leucocitos corresponderá añadir 2ml de Ficoll. La suspensión densa de eritrocitos y leucocitos y suero fisiológico, es homogenizada con una pipeta, después inclinando el tubo donde esa el Ficoll, se echa poco a poco con

pipeta, de manera que no se mezclen las células con éste. Posteriormente se centrifuga durante 1700-1800 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente, se recoge la interfase (blanca). Se añaden 8-10 ml de suero fisiológico con el fin de lavar las células, se centrifuga tras esto a 3000rpm durante 5 minutos y posteriormente se decanta. Dividimos los 3ml en 3 ependorfs, que correspondería a unos 5-6 millones de leucocitos/tubo). Centrifugamos un minuto a 8000rpm a 4°C, retirando el sobrenadante. Finalmente se congelan a -80°C.

Las técnicas de aislamiento y cuantificación del DNA, fueron realizadas en CeGen (Centro Nacional de Genotipado, Genoma España, <http://www.cegen.org>). El aislamiento del DNA genómico de sangre periférica se realizó usando extracción automática de DNA (Roche MagNA Pure LC robot) y el DNA fue cuantificado usando un tinte fluorescente (PicoGreen).

3.3.5.2. Polimorfismos incluidos en el estudio

Un total de 5 polimorfismos tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphism) en el gen de la disbindina fueron analizados: rs2619539 rs2619528, rs2619538, rs760761 y rs3213207. Estos SNPs han sido valorados previamente en otros estudios y su análisis se realiza con el fin de contrastar resultados previos (ver capítulo de discusión). El genotipado se realizó usando la plataforma MassARRAY iPLEX (Sequenom Inc., San Diego, USA) o SNplex Genotyping Systems (Applied Biosystem, Foster City, USA). Todos los ensayos de genotipado se realizaron también en CeGen.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para la codificación y análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS.15. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

El cálculo de frecuencias haplotípicas se realizó con el programa Genecounting (Zhao, Lissarrague et al. 2002). El desequilibrio de ligamiento entre los SNPs también fue calculado con el programa Genecounting. Los resultados son expresados mediante los estadísticos D' y V de Cramer, con sus correspondientes valores de p.

Al analizar el desequilibrio de ligamiento, se detectó que los SNPs rs760761 y rs2619528, tendían a segregarse juntos, tanto en pacientes ($V=0,949$), como en controles ($V=0,955$), al igual que el SNP rs760761 y rs3213207, también en pacientes ($V=0,719$) y controles ($V=0,677$).

Tabla 4. Resultados del análisis de desequilibrio de ligamiento entre pares de marcadores.

	rs2619528	rs2619538	rs2619539	rs3213207	rs760761
rs2619528	1	0,313	0,103	0,618	0,952
rs2619538	$p < 0,00001$		0,193	0,237	0,340
rs2619539	$p = 0,009$	$p < 0,00001$		0,419	0,139
rs3213207	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$		0,692
rs760761	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$	$p < 0,00001$	

Valores de "V de Cramer" y "p".

Con propósito de responder al **primer objetivo** y valorar la existencia de una **relación entre las variantes genéticas del gen de la disbindina y la psicosis** se realiza un estudio de asociación entre casos y controles. En el caso de los SNPs individuales, se

realizaron tests chi-cuadrado, comparando las frecuencias genotípicas y alélicas entre casos (n=433) y controles (n=831).

En el caso de los haplotipos, se utilizó el programa Genecounting. Este programa presenta como ventaja respecto a otros programas el tener en cuenta tanto los marcadores multialélicos como los genotipos perdidos. También calcula las probabilidades, asumiendo los desequilibrios de ligamiento entre polimorfismos de casos, controles y de ambos combinados.

Este test detecta si la probabilidad de la existencia de diferencias entre las frecuencias de distintos haplotipos es significativamente mayor que la probabilidad si asumiéramos que las frecuencias son las mismas. Estos resultados se dan como un estadístico de probabilidad (LRT), aproximadamente siguiendo una distribución chi-cuadrado con un número de grados de libertad igual al número de haplotipos menos uno, con su correspondiente valor p.

Con el fin de identificar qué haplotipos contribuyen más al total de la significación de la prueba de heterogeneidad, este programa también calcula las frecuencias de las frecuencias haplotípicas y el estadístico LRT de los haplotipos que se consideren importantes, seguido de una distribución chi cuadrado con un grado de libertad.

Para responder al **segundo objetivo**, en la que valoramos la influencia de las **variantes genéticas de la disbindina en la sintomatología clínica y la edad de inicio**, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) introduciendo como variable independiente los tres genotipos posibles de los 5 SNPs, así como de la condición de portador de dos, una o ninguna copia de cada uno de los haplotipos más frecuentes en el gen de la

disbindina. En el caso de los SNPs rs2619528, rs3213207 y rs760761, se agruparon los tres genotipos en dos grupos, ya que se observaba que uno de sus genotipos era muy poco frecuente. En el caso de la valoración de la sintomatología, como variable dependiente se utilizaron los resultados obtenidos al calcular las tres dimensiones clínicas (positiva, desorganiza, negativa), así como la puntuación total, con los resultados obtenidos en las escalas SAPS y SANS. En el caso del análisis de la edad de inicio, se realizará un análisis de covarianza o ANCOVA, introduciendo ésta como variable dependiente e igualmente los genotipos como variable independiente, utilizando como covariable el consumo de cannabis, dado que distintos estudios han detectado que el consumo de cannabis adelanta la edad de inicio de la psicosis (Dekker, Meijer et al. ; Galvez-Buccollini, Proal et al. ; Pelayo-Teran, Perez-Iglesias et al. 2008).

Para responder también al segundo objetivo, **la influencia de las variantes genéticas en la función cognitiva de pacientes con un primer episodio psicótico**, se realizó un análisis de varianza o ANOVA, introduciendo como variable independiente, al igual que previamente, los genotipos de los SNPs de disbindina y los haplotipos, y como variable dependiente el valor Z de las pruebas cognitivas. Este valor Z se calculó restando al resultado obtenido en el test cognitivo, el valor medio obtenido por los controles en esa prueba y posteriormente dividiéndolo entre la desviación típica del control. Para el cálculo de Z, se utilizaron los resultados de los test cognitivos realizados por los 66 controles.

Posteriormente, en aquellos test cognitivos en los que se encuentre una asociación significativa con las variantes genéticas de la disbindina, se realizó un análisis de covarianza de dicho test, utilizando como covariable la inteligencia

premorbid, medida con el subtest cognitivo, Vocabulario del WAIS-III, por las razones expuestas en el apartado de variables cognitivas.

Finalmente, para responder al **tercer y cuarto objetivo, o relación entre las variantes genéticas de la disbindina y el volumen de estructuras cerebrales en pacientes y sujetos sanos**, se realizó un análisis de medidas repetidas, utilizando como factor intrasujeto el hemisferio derecho e izquierdo, como variable intrasujeto las estructuras seleccionada y como factor intersujeto los SNPs y haplotipos de la disbindina en la muestra de pacientes y controles respectivamente. Como covariable se introdujo la edad del sujeto en ambos casos.

4. **RESULTADOS**

Inicialmente se describe la muestra, para posteriormente pasar a recoger los resultados obtenidos al valorar las hipótesis planteadas.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.

Se calculó si la distribución de genotipos se hallaba en equilibrio de Hardy-Weinberg. En el caso de los pacientes, se detectó que tanto el SNP rs2619528 ($X^2=39,25$, $p<0,0001$) como el SNP rs2619538 ($X^2=5,45$, $p=0,019$) se encuentran en desequilibrio. Entre los controles, también se detectó que la distribución de genotipos del SNP rs2619538 no está en equilibrio de Hardy-Weinberg ($X^2=29,56$, $p<0,0001$).

En la Tabla 5 se expone la distribución en los pacientes de las variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas incluidas en el estudio, así como la asociación entre dichas variables y la distribución de los genotipos en los cinco SNPs analizados.

Tabla 5. Distribución de las variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas, y asociación con los genotipos en los SNPs del gen de la disbindina en pacientes.

		rs2619528	rs2619538	rs2619539	rs3213207	rs760761
	N(%)	X²(p)	X²(p)	X²(p)	X²(p)	X²(p)
Sexo	433	1,24(0,16)	7,75(0,02)	5,22(0,07)	3,91(0,05)	4,06(0,04)
Hombres	247(5,0)					
Mujeres	186(4,0)					
Máximo nivel educativo	416	3,99(0,14)	3,45(0,49)	4,25(0,37)	0,97(0,62)	0,23(0,89)
Estudios primarios	204(49,0)					
Estudios medios	150(36,1)					
Estudios superiores	62(14,9)					
Diagnósticos	350	4,77(0,45)	7,78(0,65)	6,91(0,80)	5,78(0,33)	2,93(0,70)
Esquizofrenia	204(58,3)					
T. psicótico breve	28(8,0)					
T. psicótico NOS	22(6,3)					
Trastorno esquizofreniforme	88(25,1)					
T. esquizoafectivo	5(1,4)					
T. delirante	3(0,9)					
Antecedentes familiares psicosis	410	8,05(0,01)	5,05(0,08)	0,84(0,66)	0,37(0,54)	2,46(0,12)
Si	91(22,2)					
No	319(77,8)					
Hospitalización	413	0,43(0,31)	0,66(0,72)	0,52(0,77)	1,02(0,31)	1,06(0,30)
Sí	266(64,4)					
No	147(35,6)					
	Media(SD)	F(p)	F(p)	F(p)	F(p)	F(p)
Edad	30,42(10,74)	0,23(0,64)	2,56(0,08)	2,86(0,06)	0,34(0,56)	0,04(0,83)
DUP	14,36(33,22)	3,79(0,05)	1,77(0,17)	1,99(0,14)	0,02(0,90)	0,31(0,58)
DUI	25,66(42,50)	1,45(0,23)	2,01(0,14)	1,95(0,14)	2,56(0,11)	0,17(0,68)

4.1. ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y PSICOSIS NO AFECTIVA.

4.1.1. SNPS de la disbindina y psicosis no afectiva

Se realizó un análisis chi-cuadrado comparando las frecuencias genóticas y alélicas en la muestra de 433 pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva y en el grupo control compuesto por 831 sujetos sanos. En el caso de los SNPs rs2619528, rs3213207, y rs760761, dada la baja frecuencia de uno de los genotipos, se consideraron dos grupos. Así, en el caso del rs2619528, se compararon los portadores del alelo A (genotipos AA y AG) frente a los portadores del genotipo GG. En el caso del SNP rs3213207, se compararon los portadores del alelo G (genotipos GG y AG) frente a los portadores del genotipo AA. Finalmente, respecto al SNP rs760761, se compararon los portadores del alelo T (genotipos TT y CT) frente a los portadores del genotipo CC. Como se ha comentado anteriormente, no todos los pacientes o controles fueron satisfactoriamente genotipados para todos los SNPs.

- rs2619528:

Se realizó el genotipado de 223 pacientes y 309 controles. Como se ha comentado previamente, se formaron dos grupos de genotipos, observándose que 74 pacientes y 97 controles eran portadores de los genotipos AA y AG, mientras que 149 pacientes y 212 controles eran homocigotos GG. No se detectó una asociación significativa entre este SNP y presencia de psicosis no afectiva ($p > 0,05$).

A continuación se exponen las frecuencias genotípicas y alélicas tanto de pacientes como de controles, mostrándose la ausencia de diferencias significativas entre pacientes y controles.

Tabla 6. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2619528.

	Pacientes N(%)	Controles N(%)	X² genotipo	p genotipo	X² alelo	p alelo
rs2619528			0,19 ¹	0,36	0,40	0,53
AA	10(4.5)	8(2.6)				
AG	64(28.7)	89(28.8)				
GG	149(66.8)	212(68.6)				
A	84(18,8)	105(17.0)				
G	277(81,2)	390(83.0)				

Las frecuencias genotípicas y alélicas se expresan con el número (de genotipos y alelos) y el porcentaje

¹ La prueba chi cuadrado se ha realizado agrupando los genotipos AA y AG, comparándolos respecto al genotipo GG.

- **rs2619538:**

Se obtuvo el genotipado de 386 pacientes y 793 controles, diferenciándose los portadores de genotipos AA, AT, y TT. Al realizar el análisis chi-cuadrado entre casos y controles, se evidenciaron diferencias significativas en la distribución genotípica (p=0,01), si bien esta revelaba una mayor frecuencia de heterocigotos entre los pacientes y de homocigotos de ambos alelos entre los controles, por lo que las diferencias en la distribución de alelos no eran significativas (p=0,40).

Tabla 7. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2619538

	Pacientes N(%)	Controles N(%)	X² genotipo	p genotipo	X² alelo	p alelo
rs2619538			8,64¹	0,01	0,68	0,40
AA	52(13,5)	157(19,8)				
AT	208(53,9)	372(46,9)				
TT	126(32,6)	282(36,8)				
A	312 (40,4)	686(42,3)				
T	460(59,6)	936(57,7)				

Las frecuencias genotípicas y alélicas se expresan con el número (de genotipos y alelos) y el porcentaje

¹ La prueba chi cuadrado se ha realizado comparando los genotipos AA, AT. Y TT.

- **rs2619539:**

Respecto al SNP rs2319539, se realizó el genotipado de 368 pacientes y 773 controles, diferenciándose entre los homocigotos AA, los heterocigotos AG y los homocigotos GG, no observándose una asociación entre este SNP y psicosis.

Tabla 8. Frecuencias genotípicas y alélicas SNP rs2619539

	Pacientes N(%)	Controles N(%)	X² genotipo	p genotipo	X² alelo	p alelo
rs2619539			3,42 ¹	0,18	0,22	0,64
CC	64(17,4)	107(13,8)				
CG	165(44,8)	384(49,7)				
GG	139(37,8)	282(36,5)				
C	293(39,8)	598(36,7)				
G	443(60,2)	948(61,3)				

Las frecuencias genotípicas y alélicas se expresan con el número (de genotipos y alelos) y el porcentaje

¹ La prueba chi cuadrado se ha realizado comparando los genotipos CC, CG, y GG.

- **rs3213207:**

Se consiguió el genotipado de 386 pacientes y 787 controles. Como se ha comentado previamente, se compararon las frecuencias de homocigotos AA frente a portadores del alelo G, no demostrándose diferencias significativas entre la distribución genotípica o alélica de este SNP y psicosis.

Tabla 9. Frecuencias genotípicas y alélicas SNP rs3213207.

	Pacientes	Controles	X ² genotipo	p genotipo	X ² alelo	p alelo
rs3213207			0,98 ¹	0,23	1,42	0,23
AA	305(79,0)	641(81,5)				
AG	75(19,4)	141(17,9)				
GG	6(1,6)	5(0,6)				
A	685(88,7)	1423(90,4)				
G	87(11,3)	151(9,6)				

Las frecuencias genotípicas y alélicas se expresan con el número (de genotipos y alelos) y el porcentaje

¹ La prueba chi cuadrado se ha realizado agrupando los genotipos GG y AG, comparándolos respecto al genotipo AA.

- **rs760761:**

Se obtuvo el genotipado de 376 pacientes y 782 controles, realizándose el análisis de dos grupos, el formado por los homocigotos CC y el formado por los portadores del alelo T, no encontrándose una asociación entre este SNP y psicosis.

Tabla 10. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs760761

	Pacientes	Controles	X² genotipo	p genotipo	X² alelo	p alelo
rs760761			0,66 ¹	0,23	0,20	0,65
CC	239(63,6)	516(66,0)				
CT	126(33,5)	238(30,4)				
TT	11(2,9)	28(3,6)				
C	604(80,3)	1270(81,2)				
T	148 (19,6)	294(18,8)				

Las frecuencias genotípicas y alélicas se expresan con el número (de genotipos y alelos) y el porcentaje

¹ La prueba chi cuadrado se ha realizado agrupando los genotipos TT y CT, comparándolos respecto al genotipo CC.

4.1.2. Haplotipos de la disbindina y psicosis.

El estudio de casos y controles de haplotipos se realiza con el fin de identificar si otras interacciones entre los polimorfismos pueden contribuir significativamente a presentar una mayor susceptibilidad a la enfermedad. Además, este tipo de análisis puede detectar combinaciones de alelos que podrían estar fuertemente asociadas con la enfermedad, debiéndose esta asociación no a un efecto funcional de éstos, si no a la existencia de un desequilibrio de ligamiento con otros alelos funcionales de la enfermedad. El análisis de haplotipos se realiza utilizando el programa Genecounting (Curtis, 2003). Este programa realiza distintos test que comparan las frecuencias de los posibles haplotipos y las presenta como un único estadístico. Valora la hipótesis de que la frecuencia de haplotipos en casos y controles sea la misma contra la hipótesis de que las frecuencias sean distintas.

Con el fin de identificar que haplotipos contribuyen mayoritariamente a la significancia del test, este programa también aporta este estadístico (LRT) y las frecuencias estimadas para cada haplotipo de forma individual.

Así, a través del programa *Genecounting* se calcularon los haplotipos formados por los cinco SNPs del gen de la disbindina presentes en cada sujeto (paciente o control). Este programa señala la probabilidad de que cada posible haplotipo esté presente en un sujeto concreto. De cara a minimizar el riesgo de falsos positivos, aquellos sujetos con una probabilidad menor del 80% de ser portadores de una combinación haplotípica determinada no fueron incluidos en los análisis de haplotipos. De ese modo, se descartaron 75 pacientes y 88 controles, con lo que la muestra para estos análisis quedó establecida en 358 pacientes y 743 controles.

Se recogen a continuación los resultados obtenidas al valorar la posible asociación entre estos haplotipos y psicosis, no evidenciándose resultados significativos.

Tabla 11. Frecuencias en casos y controles de los tres haplotipos más frecuentes en el gen de la disbindina

	Casos (n)	Controles (n)	LRT	Df	p
GACAC	358	743	0,02	14	0,89
GAGAC	358	743	0,80	14	0,37
GTGAC	358	743	0,06	14	0,80

LRT: estadístico LRT (Likelihood ratio test)

df: grados de libertad

Tabla 12. Frecuencias en casos y controles de los tres haplotipos más frecuentes en el gen de la disbindina

rs2619528	rs2619538	rs2619539	rs3213207	rs760761	Frecuencias estimadas		LRT	p
					Controles	Pacientes		
G	A	C	A	C	0,21	0,21	0,02	0,89
G	A	G	A	C	0,20	0,18	0,08	0,37
G	T	G	A	C	0,32	0,32	0,06	0,80

- **Haplotipo GACAC:**

Según los resultados ofrecidos por el programa *Genecounting*, 149 (41.6%) de los pacientes y 317 (42.7%) de los controles tenían al menos un 80% de probabilidad de ser portadores de al menos una copia de este haplotipo. Por otro lado, 13 (3,6%) pacientes y 32 (4.3%) controles podían ser considerados, según este criterio, homocigotos para este haplotipo.

- **Haplotipo GAGAC:**

Nuestros resultados muestran que 115 (32.1%) de los pacientes y 247 (33.2%) de los controles tenían al menos un 80% de probabilidad de ser portadores de al menos una copia de este haplotipo, mientras que de ellos, 13 (3,6%) pacientes y 38 (5.1%) controles podían ser catalogados como homocigotos para este haplotipo.

- **Haplotipo GTGAC:**

En el caso de este haplotipo, 213 (59.5%) de los pacientes y 436 (58.7%) de los controles tenían al menos un 80% de probabilidad de ser portadores de al menos una copia de este haplotipo. Por otro lado, 31 (8.7%) pacientes y 63 (8.5%) controles podían ser considerados, según este criterio, homocigotos para este haplotipo.

Se realiza también un análisis de la distribución de variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas incluidas en el estudio, así como la asociación entre dichas variables y la distribución de los haplotipos formados por los cinco SNPs analizados.

Tabla 13. Asociación entre las variables sociodemográficas, premórbidas y clínicas, y los haplotipos en el gen de la disbindina en pacientes.

	Hetero- cigotos GACAC	Homo- cigotos GACAC	Hetero- cigotos GAGAC	Homo- cigotos GAGAC	Hetero- cigotos GTGAC	Homo- cigotos GTGAC
	X²(p)	X²(p)	X²(p)	X²(p)	X²(p)	X²(p)
Sexo :	0,01(0,50)	0,01(0,50)	0,42(0,21)	0,41(0,29)	0,15(0,09)	0,18(0,10)
Hombres						
Mujeres						
Máximo nivel educativo	1,90(0,39)	0,70(0,41)	1,20(0,41)	3,91(0,14)	1,73(0,42)	0,91(0,64)
Estudios primarios						
Estudios medios						
Estudios superiores						
Diagnósticos	2,12(0,83)	2,62(0,76)	3,24(0,66)	0,62(0,99)	5,49(0,36)	5,69(0,34)
Esquizofrenia						
T. psicótico breve						
T. psicótico NOS						
T. esquizofreniforme						
T. esquizoafectivo						
T. delirante						
Antecedentes familiares psicosis	0,96(0,20)	0,01(0,56)	0,13(0,41)	2,22(0,13)	0,55(0,27)	0,01(0,53)
Sí						
No						
Hospitalización	0,10(0,50)	0,10(0,50)	0,78(0,22)	0,76(0,28)	0,25(0,35)	0,1(0,46)
Sí						
No						
	T(p)	T(p)	T(p)	T(p)	T(p)	T(p)
Edad	2,53(0,11)	0,44(0,50)	2,74(0,10)	0,80(0,37)	3,72(0,05)	1,79(0,18)
DUP	5,52(0,02)	0,65(0,42)	1,59(0,21)	1,09(0,30)	3,30(0,07)	5,09(0,02)
DUI	5,23(0,02)	1,30(0,25)	2,54(0,11)	1,86(0,17)	1,18(0,28)	6,36(0,01)

4.2. VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA:

SINTOMATOLOGIA Y EDAD DE INICIO.

4.2.1. Disbindina y sintomatología clínica

4.2.1.1. SNPs de la disbindina y sintomatología clínica.

Al realizar el análisis de varianza (ANOVA) para analizar la relación entre las puntuaciones obtenidas en las escalas SAPS y SANS y los 5 SNPs, se utilizó tanto las puntuaciones obtenidas en las 3 dimensiones (positiva, negativa y desorganizada) como las puntuaciones totales. Los resultados de los análisis se muestran en la Tabla 14.

- rs2619528:

No se detectaron diferencias significativas entre el grupo formado por los portadores del alelo A (homocigotos AA y heterocigotos AG), frente a los homocigotos para el alelo G (genotipo GG) en ninguna de las tres dimensiones, así como tampoco respecto a las puntuaciones totales obtenidas.

- rs2619538:

No se observaron diferencias significativas entre los tres posibles genotipos en este SNP y las dimensiones sintomáticas analizadas.

- rs2619539:

Al analizar la relación entre la sintomatología y los tres posibles genotipos de este SNP tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

- **rs3213207:**

Al comparar el grupo formado por los homocigotos para el alelo G y los heterocigotos AG, respecto a los homocigotos para el alelo A, no se observaron diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en las tres dimensiones, así como en las puntuaciones totales obtenidas.

- **rs760761:**

En este caso, tampoco se evidenciaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y las dimensiones medidas.

Tabla 14. Resultados obtenidos al realizar el análisis de varianza entre sintomatología clínica y genotipo en los SNPs del gen de la disbindina.

	rs2619528		rs2619538			rs2619539			rs3213207		rs760761	
	<u>AA-AG</u> (n=74)	<u>GG</u> (n=144)	<u>AA</u> (n=51)	<u>AT</u> (n=201)	<u>TT</u> (n=122)	<u>CC</u> (n=61)	<u>CG</u> (n=162)	<u>GG</u> (n=133)	<u>AA</u> (n=174)	<u>AG-GG</u> (n=45)	<u>CC</u> (n=234)	<u>CT-TT</u> (n=130)
DIMENSIÓN POSITIVA	7,45(2,32)	7,23(2,38)	7,10(2,24)	7,60(2,40)	7,24(2,44)	7,30(2,48)	7,51(2,38)	7,41(2,41)	7,44(2,39)	7,51(2,46)	7,38(2,42)	7,50(2,38)
F		0,42		1,30			0,19			0,06		0,22
p		0,52		0,27			0,83			0,81		0,64
DIMENSIÓN DESORGANIZADA.	5,95(3,46)	5,71(3,61)	5,75(3,50)	6,04(3,56)	6,43(3,50)	6,16(2,84)	6,17(3,70)	5,95(3,40)	6,13(3,53)	6,27(3,39)	6,18(3,61)	6,17(3,42)
F		0,21		0,81			0,16			0,10		0,03
p		0,64		0,44			0,84			0,75		0,86
DIMENSION NEGATIVA	4,82(5,16)	5,88(5,77)	4,98(4,96)	5,56(5,97)	4,38(5,20)	5,60(5,40)	5,09(5,60)	5,14(5,89)	5,15(5,74)	5,15(5,40)	5,36(5,82)	4,80(5,32)
F		1,77		1,67			0,22			0,01		0,81
p		0,18		0,19			0,80			0,99		0,37
PUNTUACIÓN TOTAL	19,70(7,30)	20,36(7,40)	19,39(6,87)	21,28(8,05)	19,61(7,28)	21,05(7,40)	20,73(7,31)	20,10(8,41)	20,60(7,68)	20,59(8,00)	20,78(7,89)	20,13(7,50)
F		0,39		2,32			0,39			0,00		0,56
p		0,53		0,99			0,68			0,99		0,45

4.2.1.2. Sintomatología y haplotipos:**- Haplotipo GACAC:**

Al valorar la posible influencia de este haplotipo con la sintomatología en la muestra de pacientes con un primer episodio psicótico, no se evidenciaron diferencias significativas entre los sujetos homocigotos, heterocigotos y no portadores de este haplotipo.

- Haplotipo GAGAC:

En este caso, tampoco se detectaron diferencias significativas entre los sujetos homocigotos, heterocigotos y no portadores de este haplotipo y las tres dimensiones clínicas o puntuaciones totales obtenidas.

- Haplotipo GTGAC:

En este último haplotipo, igualmente no se observaron diferencias significativas entre los sujetos homocigotos, heterocigotos y no portadores de este haplotipo y las tres dimensiones clínicas o puntuaciones totales obtenidas.

En la siguiente tabla, se recogen los resultados obtenidos por los pacientes, al valorarse las dimensiones clínicas (positiva, negativa y desorganizada), así como la puntuación total obtenida en las escalas SAPS y SANS.

Tabla 15. Resultados obtenidos al realizar el análisis de varianza para estudiar la sintomatología clínica en haplotipos.

	GACAC			GAGAC			GTGAC		
	<u>Homocigotos</u> (n=13)	<u>Heterocigotos</u> (n=133)	<u>Resto</u> (n=201)	<u>Homocigotos</u> (n=13)	<u>Heterocigotos</u> (n=97)	<u>Resto</u> (n=237)	<u>Homocigotos</u> (n=31)	<u>Heterocigotos</u> (n=172)	<u>Resto</u> (n=140)
DIMENSIÓN POSITIVA	7,54(2,18)	7,41(2,36)	7,48(2,44)	7,31(2,20)	7,67(2,44)	7,37(2,40)	6,71(2,45)	7,53(2,40)	7,52(2,37)
F		0,44			0,56			1,64	
p		0,96			0,57			0,19	
DIMENSIÓN DESORGANIZADA.	6,23(3,40)	6,04(3,52)	6,15(3,55)	6,31(3,90)	5,64(3,50)	6,29(3,50)	6,1(3,50)	6,31(3,70)	5,87(3,32)
F		0,04			1,18			0,61	
p		0,96			0,57			0,54	
DIMENSIÓN NEGATIVA	4,62(4,27)	5,19(5,34)	5,05(5,77)	5,62(7,60)	5,65(5,60)	4,83(5,51)	4,13(4,90)	5,09(6,00)	5,31(5,40)
F		0,07			0,79			0,56	
p		0,93			0,46			0,57	
PUNTUACIÓN TOTAL	20,77(5,90)	20,71(7,00)	20,50(7,70)	20,50(10,23)	20,80(8,30)	20,40(7,36)	18,64(7,65)	20,81(7,90)	20,51(7,52)
F		0,10			0,09			1,03	
P		0,90			0,91			0,36	

4.2.2. Disbindina y edad de inicio

4.2.2.1. SNPS y edad de inicio de la psicosis

A continuación se expondrán los resultados obtenidos en el análisis de covarianza realizado para valorar la posible influencia de las variantes genéticas del gen de la disbindina en la edad de debut de la sintomatología psicótica. Como covariable se introducirá el consumo de cannabis, ya que como se ha comentado previamente, en nuestra muestra se ha detectado que el consumo de cannabis influye en la edad de inicio, provocando un debut de la psicosis a edades más tempranas (Pelayo-Teran, Perez-Iglesias et al. ; Pelayo-Teran, Perez-Iglesias et al. 2008).

- rs2619528:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos que se establecieron para este SNP.

- rs2619538:

En este SNP, si bien se observaba una diferencia de más de 2 años entre la edad de debut de los pacientes heterocigotos y los pacientes portadores del genotipo TT, estas diferencias no fueron significativas. En el caso de los pacientes portadores del genotipo AA, la diferencia entre las medias de edad era un poco inferior, de casi un año y medio, aunque estas diferencias tampoco eran significativas, mostrando únicamente una tendencia hacia la significación estadística ($p=0,09$).

- **rs2619539:**

Al valorar esta relación entre genotipos de la disbindina y edad de debut de la psicosis, en relación a este SNP, no se encontraron diferencias significativas, aunque se observaron diferencias de aproximadamente 2,5 años entre los pacientes homocigotos para el alelo C y los homocigotos para el alelo G.

- **rs3213207:**

Igualmente, en relación a este SNP, no se detectaron diferencias significativas en la edad de debut de la psicosis.

- **rs760761:**

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas, entre los genotipos de este SNP y la edad de debut de la psicosis.

A continuación, se resumen la edad de debut de psicosis de los pacientes en relación a los genotipos de estos SNPs.

Tabla 16. Resultados obtenidos al realizar en análisis de covarianza para estudiar la edad de debut en psicosis no afectivas respecto a SNPs.

	X(SD)	F	P
rs2619528(N)		0,00	0,99
AA (74)	27,29(7,77)		
AG GG(149)	27,20(8,02)		
rs2619538 (N)		2,39	0,09
AA(51)	29,37(8,89)		
AT(199)	27,99(10,27)		
TT(121)	30,19(9,41)		
rs2619539 (N)		1,22	0,30
CC(61)	26,67(7,69)		
CG(160)	29,20(9,58)		
GG(132)	29,25(11,01)		
rs3213207 (N)		0,16	0,68
AA(293)	28,97(10,26)		
CT-TT(78)	28,39(8,04)		
rs760761 (N)		0,11	0,74
CC(232)	28,75(10,52)		
CT-TT(124)	28,39(8,04)		

4.2.2.2. Haplotipos y edad de inicio de psicosis.

A continuación, se recogen los resultados al realizar estos análisis en haplotipos.

- Haplotipo GACAC:

No se detectaron diferencias significativas entre los homocigotos, heterocigotos y sujetos no portadores de este haplotipo y la edad de debut de la psicosis. Si bien se observó que los sujetos homocigotos para este haplotipo presentaron una edad menor en el debut de la psicosis, presentando una edad superior los sujetos no portadores, estas diferencias no fueron significativas.

- **Haplotipo GAGAC:**

Igualmente, no se evidenciaron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo y la edad de inicio de psicosis. Si bien se observó que los sujetos homocigotos para este haplotipo, eran los que presentaban un debut más temprano de la enfermedad, estas diferencias no fueron significativas.

- **Haplotipo GTGAC:**

Tampoco entre las variantes genéticas de este haplotipo, se observaron diferencias significativas respecto a la edad de inicio. En este caso, se observó que los homocigotos presentaban una mayor edad al inicio de los síntomas y los sujetos no portadores, una edad inferior de debut, si bien estas diferencias observadas no eran significativas.

En la siguiente tabla, se resumen la edad de inicio de psicosis según las variantes genéticas de estos tres haplotipos.

Tabla 17. Resultados obtenidos al realizar en análisis de covarianza para estudiar la edad de debut en psicosis no afectivas respecto a haplotipos.

	X(SD)	F	p
GACAC(N)		0,80	0,45
Homocigotos(13)	25,06(5,48)		
Heterocigotos(131)	28,62(9,17)		
No portadores(200)	28,99(10,44)		
GAGAC(N)		0,34	0,71
Homocigotos(13)	27,00(7,26)		
Heterocigotos(97)	29,4(11,96)		
No portadores(234)	28,52(8,96)		
GTGAC (N)		0,60	0,55
Homocigotos(31)	30,00(8,60)		
Heterocigotos(173)	29,16(11,16)		
No portadores(140)	27,84(8,19)		

4.3. VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y COGNICIÓN.

4.3.1. SNPs de la disbindina y cognición en psicosis no afectiva.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en la muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo.

- rs2619528:

No se detectaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y los resultados obtenidos en estas pruebas cognitivas, transformados en valores Z.

Tabla 18. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528 (análisis de varianza).

	AA-AG(n=74)	GG(n=149)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,57(1,29)	-0,75(1,14)	1,10	0,30
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,64(1,14)	-0,78(1,09)	0,86	0,36
Figura de Rey	-0,52(0,97)	-0,42(1,03)	0,43	0,52
Vocabulario WAIS-III	-0,16(1,12)	-0,33(1,15)	1,03	0,31
Dígitos inversos WAIS-III	-0,53(0,96)	-0,63(0,95)	0,48	0,49
Clave números WAIS-III	-1,27(1,26)	-1,14(1,11)	0,85	0,36
Continuous Performance Test	-4,02(6,60)	-4,44(7,41)	0,15	0,70
TMT-B	-1,83(2,73)	-1,97(2,90)	0,12	0,73
Clavijas dominantes WAIS-III	-1,62(4,56)	-1,29(1,77)	0,54	0,46

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

- **rs2619538:**

En este SNP, tampoco se detectaron diferencias significativas entre los tres genotipos y los resultados de las pruebas cognitivas.

Tabla 19. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538 (análisis de varianza).

	AA(n=34)	AT(n=127)	TT(n=82)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,94(0,99)	-0,54(1,19)	-0,66(1,22)	1,58	0,21
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-1,00(0,94)	-0,61(1,13)	-0,72(1,11)	1,74	0,18
Figura de Rey	-0,45(1,06)	-0,43(1,04)	-0,54(1,05)	0,28	0,76
Vocabulario WAIS-III	-0,52(1,11)	-0,17(1,19)	-0,36(1,14)	1,50	0,23
Dígitos inversos WAIS-III	-0,60(0,74)	-0,58(0,98)	-0,56(1,10)	0,18	0,98
Clave números WAIS-III	-1,06(1,02)	-1,20(1,18)	-1,14(1,25)	0,24	0,79
Continuous Performance Test	-5,16(8,33)	-4,07(7,15)	-4,39(7,38)	0,25	0,78
TMT-B	-1,87(2,60)	-1,77(2,68)	-2,28(3,40)	0,75	0,47
Clavijas dominantes WAIS-III	-1,12(1,50)	-1,22(1,82)	-1,80(4,50)	1,04	0,36

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

- **rs2619539:**

Se evidenciaron diferencias significativas, al valorar la media de los valores Z en las pruebas: Vocabulario WAIS-III (F=3,832, df=2,315, p=0,02), Dígitos Inversos WAIS-III (F= 3,91, df=2,241, p=0,02) y TMT-B (F=2,91, df=2,211, p=0,05). Al valorar las diferencias entre los genotipos, se detectó que en el caso de la prueba Dígitos Inversos, las diferencias se detectaban entre los homocigotos CC y los heterocigotos (p=0,035), y en la prueba de Vocabulario, las diferencias se observaron entre los homocigotos CC y los heterocigotos CG (p=0,04) y homocigotos GG (p=0,03), no así entre los homocigotos GG y los heterocigotos.

Tabla 20. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539 (análisis de varianza).

	CC(n=39)	CG(n=96)	GG(n=90)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,42(1,22)	-0,71(1,19)	-0,79(1,14)	1,33	0,27
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,51(1,26)	-0,73(1,13)	-0,87(0,99)	1,50	0,27
Figura de Rey	-0,35(0,93)	-0,33(1,05)	-0,67(1,07)	2,71	0,07
Vocabulario WAIS-III	-0,17(1,41)	-0,38(1,17)	-0,41(0,97)	3,83	0,02
Dígitos inversos WAIS-III	-0,31(0,99)	-0,48(0,98)	-0,78(0,98)	3,92	0,02
Clave números WAIS-III	-0,95(1,15)	-1,17(1,24)	-1,29(1,07)	1,18	0,3
Continuous Performance Test	-3,57(6,49)	-3,81(6,29)	-5,45(8,26)	1,31	0,27
TMT-B	-1,29(2,46)	-1,70(2,77)	-2,56(3,30)	2,91	0,05
Clavijas dominantes WAIS-III	-2,20(6,00)	-1,06(1,78)	-1,42(1,73)	1,90	0,15

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

Posteriormente, se realizó el análisis de covarianza covariando con la prueba cognitiva, vocabulario del WAIS-III, en este caso se siguieron encontrando diferencias significativas entre los tres genotipos al realizar la prueba Dígitos Inversos WAIS-III ($F=3,293$, $df=2,241$, $p=0,04$), mientras las diferencias encontradas respecto a la prueba TMT-B, no fueron significativas ($F=2,1$, $df=2,211$, $p=0,12$). En ambos casos, los sujetos homocigotos para el alelo G, seguidos de los heterocigotos, obtenían peores resultados en ambas pruebas, al igual que en vocabulario.

Al valorar otras pruebas cognitivas, se observó que los homocigotos para el alelo G obtuvieron una media de valores Z inferiores en las distintas pruebas cognitivas a excepción del test de Clavijas Dominantes, si bien estas diferencias no eran significativas.

- rs3213207

Se demostraron diferencias significativas entre las medias de los valores Z de las pruebas: Aprendizaje Verbal de Rey, tanto en la memoria verbal a corto plazo (F=4,46, df=1,227, p=0,04) como en la memoria verbal a largo plazo (F=4,48, df=1,227, p=0,03) y en la prueba Vocabulario WAIS-III (F=9,26, df=1,243, p=0,003).

Posteriormente, al realizar el análisis de covarianza, covariando con los resultados de la prueba vocabulario WAIS-III, las diferencias significativas observadas entre los genotipos de este SNP y el Test de Aprendizaje Verbal de Rey, tanto en la memoria verbal a corto plazo (F=1,67, df=1,227, p=0,20) como a largo plazo (F=1,35, df=1,227, p=0,25), no se replicaron. En las tres pruebas los sujetos homocigotos AA, obtenían peores resultados, respecto a los otros genotipos.

Tabla 21. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207 (análisis de varianza).

	AA(n=189)	AG-GG(n=54)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,75(1,17)	-0,36(1,23)	4,46	0,04
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,82(1,07)	-0,45(1,15)	4,88	0,03
Figura de Rey	-0,51(1,07)	-0,37(0,98)	0,70	0,40
Vocabulario WAIS-III	-0,43(1,12)	-0,11(1,19)	9,26	0,003
Dígitos inversos WAIS-III	-0,63(0,98)	-0,44(1,05)	1,48	0,22
Clave números WAIS-III	-1,20(1,13)	-1,09(1,31)	0,33	0,56
Continuous Performance Test	-4,70(7,65)	-4,02(6,82)	0,32	0,57
TMT-B	-2,07(2,96)	-1,60(2,90)	1,03	0,31
Clavijas dominantes WAIS-III	-1,30(1,88)	-1,80(5,17)	1,36	0,24

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

También se observó que en el resto de pruebas homocigotos AA obtenían valores Z más bajos, a excepción de en la prueba de Clavijas Dominantes, en la que obtenían puntuaciones superiores. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas.

- **rs760761:**

No se detectaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y la media de los valores Z obtenidos de estas pruebas cognitivas.

Tabla 22. Resultados obtenidos en los test cognitivos en función de las variantes genéticas del SNP rs760761 (análisis de varianza).

	CC(n=147)	CT-TT(n=86)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,73(1,45)	-0,57(1,26)	0,99	0,32
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,81(1,10)	-0,64(1,10)	1,26	0,26
Figura de Rey	-0,48(1,07)	-0,52(0,99)	0,08	0,78
Vocabulario WAIS-III	-0,39(1,14)	-0,15(1,18)	2,20	0,14
Dígitos inversos WAIS-III	-0,65(0,96)	-0,53(0,97)	0,87	0,35
Clave números WAIS-III	-1,15(1,10)	-1,26(1,25)	0,50	0,48
CPT	-5,05(8,22)	-3,84(6,25)	1,22	0,27
TMT-B	-2,09(3,10)	-1,79(2,70)	0,49	0,48
Clavijas dominantes WAIS-III	-1,38(1,82)	-1,48(4,32)	0,06	0,81

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

4.3.2. Haplotipos de la disbindina y cognición en psicosis no afectiva.**- Haplotipo GACAC:**

Se observaron diferencias significativas, entre la condición de portador de este haplotipo y la media de los valores Z obtenida en el subtest Vocabulario WAIS-III ($F=4,936$, $df= 2,137$, $p=0,008$). En este caso, los homocigotos para este haplotipo, obtenían peores resultados al realizar esta prueba.

Al realizar un análisis posterior, con el fin de detectar si las diferencias existían entre los tres grupos, homocigotos, heterocigotos para este haplotipo y sujetos no portadores de este haplotipo, se detectó que las diferencias eran estadísticamente significativas al comparar los homocigotos y los heterocigotos ($p=0,004$) o sujetos no portadores ($p=0,002$), no siendo significativas estas diferencias, al comparar a los heterocigotos y sujetos no portadores ($p=0,63$). El hecho de que solo hubiera 4 sujetos homocigotos para este haplotipo, puede afectar el nivel de significación estadística, haciendo poco valorables estos resultados.

Tabla 23. Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes respecto al haplotipo GACAC (análisis de varianza).

	Homocigotos (n=4)	Heterocigotos (n=59)	No portadores (n=117)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,52(0,87)	-0,52(1,2)	-0,62(1,23)	0,11	0,89
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,51(0,77)	-0,61(1,17)	-0,67(1,17)	0,21	0,81
Figura de Rey	-0,50(1,41)	-0,28(0,97)	-0,58(1,04)	0,14	0,87
Vocabulario WAIS-III	-1,62(1,46)	-0,29(1,44)	-0,20(1,14)	4,94	0,008
Dígitos inversos WAIS-III	-0,34(0,80)	-0,55(0,95)	-0,53(1,02)	0,14	0,85
Clave números WAIS-III	-1,37(1,39)	-1,17(1,24)	-1,02(1,21)	0,59	0,55
Continuous Performance Test	-4,55(6,17)	-3,79(7,18)	-4,30(7,43)	0,11	0,89
TMT-B	-2,15(3,03)	-1,93(3,08)	-1,81(2,85)	0,09	0,92
Clavijas dominantes WAIS-III	-2,13(3,85)	-1,25(2,00)	-1,19(3,32)	0,34	0,71

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

- Haplotipo GAGAC:

Se evidenciaron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo y las medias de los valores Z obtenidos en las pruebas: Test de Aprendizaje Verbal de Rey, tanto en la memoria verbal a corto plazo ($F=6,129$, $df=2,143$, $p=0,003$), como en la de largo plazo ($F=3,681$, $df=2,142$, $p=0,03$) y en la Figura de Rey ($F=6,495$, $df=2,141$, $p=0,002$).

Al valorar posteriormente en que grupos eran las diferencias significativas, se detectó que en el caso de la memoria verbal a corto plazo, las diferencias observadas eran significativas entre los sujetos homocigotos y no portadores ($p=0,007$) y entre los heterocigotos y no portadores ($p=0,01$), no así entre los homocigotos y heterocigotos ($p=0,13$). Respecto a la memoria verbal a largo plazo, las diferencias significativas también se detectaban entre los heterocigotos y los no portadores ($p=0,03$),

observándose una tendencia entre los homocigotos y no portadores ($p=0,08$), no así entre los homocigotos y heterocigotos ($p=0,47$).

Finalmente en la prueba de la Figura de Rey, también se detectó que las diferencias significativas se encontraban entre los homocigotos y no portadores ($p=0,03$) y los heterocigotos y no portadores ($p=0,002$), no así entre los heterocigotos y homocigotos ($p=0,13$).

Al realizar posteriormente el análisis de covarianza, covariando con el vocabulario, como se explicó previamente, las diferencias continuaron siendo significativas en los tres casos: Memoria verbal a corto plazo ($F=7,097$, $Df=2,137$, $p=0,001$), memoria verbal a largo plazo ($F=4,49$, $df=2,137$, $p=0,01$), así como en la Figura de Rey ($F=6,5$, $df=2,135$, $p=0,002$). Al igual que en el haplotipo anterior, el número de pacientes homocigotos para este haplotipo es pequeño, 8, pudiendo influir en el nivel de significación estadística.

Tabla 24. Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes respecto al haplotipo GAGAC (análisis de varianza).

	Homocigotos (n=8)	Heterocigotos (n=52)	No portadores (n=120)	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-1,45(1,00)	-0,84(1,20)	-0,40(1,19)	6,13	0,003
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-1,15(0,99)	-0,87(1,24)	-0,49(1,10)	3,68	0,03
Figura de Rey	-1,05(1,00)	-0,77(1,03)	-0,30(1,04)	6,49	0,002
Vocabulario WAIS-III	-0,47(1,14)	-0,27(1,03)	-0,28(1,20)	0,13	0,87
Dígitos inversos WAIS-III	-0,85(0,66)	-0,65(0,91)	-0,46(1,00)	1,45	0,24
Clave números WAIS-III	-1,30(0,98)	-1,19(1,10)	-0,98(1,28)	0,89	0,41
Continuous Performance Test	-1,87(3,14)	-4,70(7,22)	-3,90(7,40)	0,67	0,51
TMT-B	-1,56(2,80)	-2,00(3,00)	-1,70(2,86)	0,40	0,67
Clavijas dominantes WAIS-III	-1,64(2,20)	-0,96(1,43)	-1,26(3,36)	0,34	0,71

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

- **Haplotipo GTGAC:**

Se evidenciaron diferencias significativas en las pruebas: Aprendizaje Verbal de Rey, memoria a corto plazo ($F=3,47$, $df=2,143$, $p=0,03$) y en la prueba Clave de Números del WAIS-III ($F=3,699$, $df=2,142$, $p=0,03$). Se detectó una tendencia a la significación en el caso de la memoria verbal a largo plazo del test de Aprendizaje Verbal de Rey ($F=2,75$, $df=2,143$, $p=0,07$). En ambas pruebas, son los sujetos homocigotos para este haplotipo los que obtuvieron una media de valores Z superior.

Posteriormente, al realizar el análisis con el fin de valorar las diferencias entre grupos, se observó que en el test de Aprendizaje verbal de Rey, en la memoria verbal a largo plazo, las diferencias detectadas fueron significativas entre el grupo de pacientes homocigotos como heterocigotos ($p=0,02$), así como entre homocigotos y sujetos no portadores de ambos haplotipos ($p=0,04$), no así entre sujetos heterocigotos y sujetos no portadores ($p=0,8$). Respecto a la memoria verbal a corto plazo, las diferencias observadas fueron significativas entre los homocigotos y heterocigotos ($p=0,01$) y sujetos no portadores ($p=0,01$), no entre los sujetos heterocigotos y los no portadores del haplotipo ($p=0,93$).

Al valorar las diferencias halladas en la prueba Clave de Números, éstas fueron significativas entre los sujetos homocigotos y heterocigotos ($p=0,01$) y entre estos primeros y los sujetos no portadores ($p=0,008$), no así entre los sujetos heterocigotos y los no portadores ($p=0,72$).

Finalmente, se realizó el análisis de covarianza. En este caso, las diferencias significativas detectadas en el test de Aprendizaje Verbal de Rey, memoria verbal a corto plazo, no se observaron ($F=1,995$, $df=2,143$, $p=0,14$). También dejaron de ser

estadísticamente significativas, las diferencias halladas en la prueba Clave de Números WAIS-III (F=2,673, df=2,142, p=0,07).

Tabla 25. Resultados obtenidos en los test cognitivos en pacientes en relación al haplotipo GTGAC (análisis de varianza).

	Homocigotos (n=22)	Heterocigotos (n=85)	No portadores (n=76)	F	P
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)		
Aprendizaje verbal Rey (inmediato)	-0,03(1,19)	-0,64(1,12)	-0,63(1,25)	3,47	0,03
Aprendizaje verbal Rey (diferido)	-0,17(1,13)	-0,70(1,06)	-0,66(1,20)	2,75	0,07
Figura de Rey	-0,17(0,79)	-0,40(1,03)	-0,50(1,15)	1,50	0,22
Vocabulario WAIS-III	0,01(1,23)	-0,25(1,02)	-0,37(1,20)	1,35	0,26
Dígitos inversos WAIS-III	-0,28(1,10)	-0,54(0,99)	-0,55(1,00)	0,87	0,42
Clave números WAIS-III	-0,48(1,43)	-1,09(1,16)	-1,15(1,19)	3,70	0,03
Continuous Performance Test	-2,30(4,95)	-3,95(7,48)	-4,77(7,57)	1,21	0,30
TMT-B	-1,20(2,50)	-1,90(3,00)	-1,90(2,92)	0,69	0,50
Clavijas dominantes WAIS-III	-0,70(1,20)	-1,04(1,60)	-1,50(4,00)	1,24	0,29

Los resultados de las pruebas, están expresados en valores Z.

4.4. VARIACIONES GENÉTICAS DE LA DISBINDINA Y NEUROIMAGEN.

4.4.1. Variantes genéticas de la disbindina y neuroimagen en sujetos sanos.

4.4.1.1. SNPs de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en primeros episodios psicóticos no afectivos

A continuación se exponen los resultados obtenidos al valorar la relación entre los 5 SNPs analizados y las diferentes estructuras cerebrales analizadas en pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo.

- **rs2619528:**

Al valorar la frecuencia de los genotipos de este SNP en el grupo de pacientes a los que se realizó una Resonancia Magnética, se observó que 42 (38.9%) de estos pacientes eran portadores del alelo A (38,9%), mientras que 66 (61.1%) eran homocigotos para el alelo G.

Al analizar la influencia del genotipo en este SNP sobre las estructuras cerebrales señaladas en el apartado de metodología, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen de materia gris del lóbulo temporal ($F=5.10$, $df=1,108$, $p=0,03$) y el lóbulo parietal ($F=4.00$, $df=1,108$, $p=0,04$). Tanto en el lóbulo temporal como en el lóbulo parietal, los portadores del genotipo GG, presentaron un menor volumen de materia gris.

También se detectó que los sujetos homocigotos para el alelo G, presentaban un menor volumen de tálamo y putamen, detectándose una tendencia a la significación estadística ($F=3,62$, $df=1,108$, $p=0,07$ y $F=3,38$, $df=1,108$, $p=0,06$, respectivamente).

Al valorar las diferencias entre hemisferios, se detectó que existían diferencias significativas tanto en el volumen de líquido cefalorraquídeo cortical ($F= 9,22$, $df=1,108$, $p=0,003$), como en el volumen de líquido en los ventrículos laterales ($F=4,96$, $df=1,108$ $p=0,03$), así como una tendencia a la significación estadística en el caso del volumen de materia cerebral total del hemisferio derecho e izquierdo ($F=3,31$, $df=1,108$, $p=0,07$). Tanto a nivel del volumen de materia cerebral total del hemisferio derecho e izquierdo, así como a nivel del líquido cefalorraquídeo, los portadores del genotipo GG, presentaban menores volúmenes, si bien las diferencias variaban de intensidad entre ambos hemisferios. Respecto al volumen de líquido de los ventrículos laterales, se detectó que a nivel del hemisferio derecho, los homocigotos GG presentaban un menor volumen de líquido respecto a los AA y AG, mientras que en el hemisferio izquierdo la relación era inversa, evidenciándose que los homocigotos GG presentaban un mayor volumen de líquido en el ventrículo lateral de este hemisferio.

Tabla 26. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528.

	<u>AA-AG(n=42)</u>	<u>GG(n=66)</u>	<u>DBNTP1</u>		<u>DxHemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>F</u>	<u>p</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
Materia gris	802,81(80,91)	776,95(89,99)	3,00	0,10	0,44	0,51
Materia blanca	515,43(61,75)	508,48(64,19)	0,25	0,62	0,11	0,74
Materia cerebral total	1318,23(127,24)	1285,43(142,62)	2,00	0,22	3,31	0,07
Líquido LCR cortical	46,20(22,88)	53,49(21,40)	2,75	0,10	9,22	0,003
Lob. Frontal (materia gris)	265,48(31,3)	260,48(29,75)	0,66	0,42	2,62	0,11
Lob. Temporal (materia gris)	161,90(17,38)	154,18(19,69)	5,10	0,03	0,54	0,46
Lob. Parietal (materia gris)	143,40(17,64)	137,21(16,59)	4,00	0,04	0,44	0,51
Lob. Occipital (materia gris)	66,32(10,02)	64,73(11,81)	0,43	0,51	0,11	0,74
Caudado	5,70(0,73)	5,56(0,95)	0,57	0,45	0,05	0,83
Putamen	8,92(1,51)	8,40(1,57)	3,38	0,07	0,01	0,93
Tálamo	12,48(1,33)	11,96(1,55)	3,62	0,06	0,34	0,56
Ventrículos laterales	14,49(6,43)	14,76(7,56)	0,04	0,90	4,96	0,03

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor de la corteza, no se detectaron diferencias significativas entre los genotipos en este SNP de la disbindina y el grosor de la corteza occipital, parietal, temporal y frontal. Se detectaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP, respecto a las diferencias entre el grosor de la corteza temporal del hemisferio derecho e izquierdo ($F=8,64, df=1,108, p=0,004$).

Tabla 27. Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619528.

	AA+AG(n=42)		GG(n=66)		DNTBP1		Dxhemisf	
	Media	SD	Media	SD	F	P	F	p
Grosor cortical	4,02	0,35	3,96	0,34	0,49	0,48	0,64	0,64
Grosor cortical occipital	3,25	0,35	3,15	0,28	2,58	0,11	1,16	0,28
Grosor cortical parietal	3,74	0,36	3,70	0,32	0,16	0,70	0,00	0,96
Grosor cortical temporal	4,30	0,47	4,21	0,42	0,97	0,33	8,64	0,004
Grosor cortical frontal	4,25	0,38	4,20	0,42	0,27	0,61	2,43	0,12

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs2619538**

Al valorar las frecuencias de los genotipos de este SNP entre los pacientes, se detectó que 21 (16,1%) eran homocigotos para el alelo A, 55 (42.3%) eran heterocigotos AT y 54 (41,6%) eran homocigotos para el alelo T.

No se observaron diferencias significativas entre los genotipos de los SNPs y los volúmenes de materia gris a nivel cerebral total, del lóbulo temporal, parietal, frontal u occipital, así como del caudado, putamen o tálamo. Tampoco se detectaron diferencias en el volumen de materia blanca así como de materia cerebral total o de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales o cortical.

Tabla 28. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.

	<u>AA(n=21)</u>	<u>AT(n=55)</u>	<u>TT(n=54)</u>	<u>DTNBPI</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>F</u>	<u>P</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
Materia gris	773,70(96,05)	786,60(82,61)	775,19(86,96)	0,02	0,98	0,00	0,73
Materia blanca	514,59(53,53)	507,39(64,49)	509,69(60,78)	0,26	0,77	0,41	0,66
Materia cerebral total	1288,28(136,82)	1294,00(132,64)	1284,88(134,02)	0,12	0,89	0,83	0,44
LCR cortical	54,28(21,32)	46,21(20,59)	51,59(23,83)	0,77	0,48	1,99	0,14
Lob. Frontal (materia gris)	256,77(31,18)	265,75(26,61)	257,92(31,07)	0,39	0,68	1,05	0,35
Lob. Temporal (materia gris)	155,89(21,77)	156,81(18,60)	152,90(18,73)	0,40	0,67	1,40	0,25
Lob. Parietal (materia gris)	139,01(19,16)	140,17(17,67)	137,19(16,94)	0,23	0,80	0,43	0,68
Lob. Occipital (materia gris)	63,26(8,65)	65,19(10,81)	65,83(11,13)	0,55	0,58	0,55	0,58
Caudado	5,65(0,91)	5,44(0,96)	5,52(0,75)	1,47	0,23	0,18	0,84
Putamen	8,30(1,67)	8,57(1,60)	8,47(1,37)	0,14	0,87	0,14	0,87
Tálamo	12,06(1,54)	12,06(1,70)	12,06(1,20)	0,39	0,68	0,62	0,54
Ventrículos laterales	13,50(5,61)	14,17(6,62)	15,31(7,21)	0,73	0,49	1,13	0,33

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor cortical, no se detectaron diferencias entre los genotipos de este SNP y el grosor cortical a nivel cerebral total, temporal, parietal, frontal y occipital.

Tabla 29. Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.

	<u>AA(n=21)</u>	<u>AT(n=55)</u>	<u>TT(n=54)</u>	<u>DTNBPI</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>F</u>	<u>P</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
Grosor cortical	3,85(0,33)	4,03(0,34)	3,98(0,32)	1,62	0,2	0,55	0,58
Grosor cortical frontal	4,06(0,41)	4,28(0,41)	4,23(0,35)	1,96	0,15	0,04	0,96
Grosor cortical temporal	4,12(0,40)	4,26(0,42)	4,28(0,44)	0,96	0,39	2,08	0,13
Grosor cortical parietal	3,60(0,32)	3,78(0,33)	3,69(0,34)	1,57	0,21	1,44	0,24
Grosor cortical occipital	3,05(0,31)	3,21(0,30)	3,18(0,31)	1,81	0,17	0,24	0,79

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs2619539:**

Se analizó la relación en 119 pacientes a los que se les realizó el genotipado y las pruebas de neuroimagen. De estos pacientes 20 (18,8%) eran homocigotos para el alelo C, 54 (42%) eran heterocigotos y 45 (37,8%) eran homocigotos para el alelo G.

Al analizar la existencia de diferencias entre los genotipos de este SNP y volumen de materia gris y blanca cerebral total, así como la materia gris del lóbulo occipital, temporal, parietal o núcleo caudado, no se detectaron diferencias significativas, si bien los homocigotos CC presentaban mayores volúmenes de estas estructuras. Sí se detectaron diferencias significativas, en el caso del volumen de materia gris del lóbulo frontal ($F=4,52$, $df=2,119$, $p=0,04$), putamen ($F=3,67$, $df=2,119$, $p=0,03$) y tálamo ($F=3$, $df=2,119$, $p=0,05$), en estas estructuras también se detectó que los homocigotos C, presentaban mayores volúmenes. No se observaron diferencias significativas entre estos genotipos y los volúmenes de líquido cefalorraquídeo externo a la corteza o de los ventrículos laterales.

Tabla 30. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.

	<u>CC(n=20)</u>	<u>CG(n=54)</u>	<u>GG(n=45)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	F	P	F	p
Materia gris	815,40(75,10)	778,00(89,00)	782,00(84,70)	1,41	0,25	0,49	0,64
Materia blanca	538,30(51,10)	503,40(71,70)	505,80(50,60)	2,17	0,12	0,43	0,65
Tejido	1354,00(109,00)	1281,00(149,00)	1288,00(121,00)	2,05	0,13	0,99	0,37
LCR cortical	47,86(20,20)	48,93(21,60)	51,81(25,10)	0,06	0,94	0,14	0,87
Lob. Frontal (materia gris)	277,60(24,70)	258,80(28,80)	261,00(31,30)	4,52	0,04	1,42	0,25
Lob. Temporal (materia gris)	163,60(18,40)	155,80(18,70)	155,00(18,00)	1,16	0,32	0,12	0,89
Lob. Parietal (materia gris)	145,10(16,70)	138,60(16,40)	138,70(17,80)	0,89	0,41	0,16	0,85
Lob.Occipital (materia gris)	65,89(8,11)	65,10(11,60)	64,56(10,90)	0,01	0,99	0,14	0,87
Caudado	5,80(0,71)	5,49(0,96)	5,50(0,81)	0,70	0,50	0,32	0,73
Putamen	9,20(1,17)	8,29(1,79)	8,66(1,24)	3,67	0,03	0,76	0,47
Tálamo	12,86(1,23)	11,94(1,55)	12,08(1,39)	3,00	0,05	1,14	0,32
Ventrículos laterales	13,36(5,64)	14,99(6,51)	14,57(7,63)	0,45	0,64	1,84	0,16

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor de la corteza, no se hallaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y los espesores tanto de la corteza cerebral total, como de la occipital, parietal, temporal o frontal. Se detectó una tendencia a la significación estadística en el caso de la corteza temporal ($F=2,67$, $df=2,119$, $p=0,08$), no diferenciándose dicho efecto entre los dos hemisferios de la corteza temporal.

Tabla 31. Medidas del grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.

	<u>CC(n=20)</u>	<u>CG(n=54)</u>	<u>GG(n=45)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	3,92(0,28)	3,99(0,33)	4,03(0,38)	1,84	0,16	0,43	0,65
Grosor cortical frontal	4,13(0,29)	4,22(0,39)	4,28(0,44)	2,18	0,12	0,41	0,66
Grosor cortical temporal	4,11(0,39)	4,26(0,42)	4,31(0,45)	2,67	0,08	0,66	0,52
Grosor cortical parietal	3,69(0,27)	3,74(0,32)	3,76(0,39)	1,10	0,35	0,05	0,95
Grosor cortical occipital	3,17(0,35)	3,16(0,28)	3,19(0,34)	0,23	0,80	0,96	0,38

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs3213207:**

De la muestra de pacientes que se analizó, 99 (78,6%) de los pacientes eran homocigotos para el alelo A, mientras que 27 (21,4%) pacientes eran portadores del alelo G.

Al valorar la relación de los genotipos en este SNP con las distintas estructuras cerebrales, no se observaron diferencias significativas respecto al volumen de materia gris cerebral total, del lóbulo parietal, temporal, frontal u occipital, así como del caudado, putamen, tálamo o volumen de líquido cefalorraquídeo de ventrículos laterales o de la corteza. Tampoco se detectaron diferencias respecto al volumen de materia blanca o materia cerebral total.

Se evidenciaron diferencias significativas al analizar la influencia de los genotipos de este SNP en los dos hemisferios, en el volumen de los ventrículos laterales ($F=4,56$, $df=1,126$, $p=0,004$), así como una tendencia a la significación estadística en el caso del volumen de materia cerebral total ($F=3,47$, $df=1,126$, $p=0,07$) y el volumen de líquido cefalorraquídeo cortical ($F=2,9$, $df=1,126$, $p=0,09$).

Tabla 32. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.

	<u>AA (n=99)</u>	<u>AG+GG(n=27)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>F</u>	<u>p</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
Materia gris	777,50(86,00)	786,20(88,32)	0,10	0,75	1,23	0,27
Materia blanca	504,30(61,30)	520,70(58,81)	1,42	0,24	1,42	0,24
Materia cerebral total	1282,00(133,00)	1307,00(135,43)	0,65	0,42	3,47	0,07
LCR cortical	51,77(22,90)	44,60(19,77)	2,10	0,15	2,90	0,09
Lob. Frontal (materia gris)	260,70(29,00)	261,90(30,94)	0,00	0,99	0,41	0,52
Lob. Temporal (materia gris)	154,20(18,80)	158,90(20,14)	1,23	0,27	0,44	0,51
Lob. Parietal (materia gris)	138,10(17,40)	140,10(17,18)	0,16	0,70	0,03	0,87
Lob. Occipital (materia gris)	64,92(10,70)	64,66(9,58)	0,07	0,79	0,37	0,54
Caudado	5,51(0,90)	5,44(0,79)	0,30	0,59	0,50	0,48
Putamen	8,47(1,49)	8,63(1,62)	0,17	0,68	2,07	0,15
Tálamo	11,95(1,47)	12,30(1,44)	1,18	0,28	0,23	0,64
Ventrículos laterales	14,57(6,79)	14,92(6,64)	0,04	0,83	4,56	0,04

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor de la corteza, no se detectaron diferencias significativas entre el grosor de la corteza a nivel cerebral total, parietal, temporal, occipital o frontal. En todos estos casos, los sujetos homocigotos, AA, presentaron un mayor grosor de la corteza, si bien no fueron diferencias significativas.

Al valorar la relación previa diferenciando entre hemisferios, no se encontraron diferencias en la expresión de los genotipos de la disbindina entre los hemisferios cerebrales de las distintas estructuras.

Tabla 33. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.

	<u>AA(n=99)</u>	<u>AG+GG(n=27)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>F</u>	<u>p</u>	<u>F</u>	<u>p</u>
Grosor cortical	3,99(0,35)	3,95(0,29)	0,55	0,46	1,08	0,30
Grosor cortical frontal	4,22(0,41)	4,19(0,32)	0,33	0,60	0,58	0,45
Grosor cortical temporal	4,26(0,43)	4,19(0,43)	0,68	0,41	1,71	0,19
Grosor cortical parietal	3,73(0,35)	3,70(0,28)	0,41	0,52	0,46	0,50
Grosor cortical occipital	3,17(0,31)	3,16(0,32)	0,06	0,80	0,09	0,76

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs760761:**

Se realiza el genotipado de este SNP de 119 pacientes a los que se les realizó las pruebas de neuroimagen. De estos pacientes, 73 (61,3%) eran homocigotos para el alelo C, mientras que 46 (38,7%) eran portadores del alelo T.

Tabla 34. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.

	<u>CC (n=73)</u>	<u>CT+TT(n=46)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	774,94(90,12)	799,36(75,82)	16,60	0,20	3,82	0,05
Materia blanca	508,55(63,60)	515,05(60,65)	0,14	0,71	0,08	0,77
Materia cerebral total	1283,49(140,07)	1314,41(121,67)	0,89	0,35	4,37	0,04
LCR cortical	53,90(21,84)	45,74(23,20)	3,05	0,08	8,40	0,004
Lob. Frontal (materia gris)	260,54(29,47)	266,41(28,95)	0,51	0,48	2,89	0,10
Lob. Parietal (materia gris)	137,01(17,26)	143,37(16,07)	3,48	0,06	0,14	0,70
Lob. Temporal (materia gris)	153,37(19,71)	160,75(16,85)	3,83	0,05	1,05	0,31
Lob. Occipital (materia gris)	64,71(11,59)	66,19(8,94)	0,23	0,64	0,47	0,50
Caudado	5,52(0,94)	5,59(0,74)	0,01	0,92	0,00	0,99
Putamen	8,39(1,56)	8,79(1,52)	1,19	0,28	0,03	0,87
Tálamo	11,89(1,55)	12,46(1,35)	3,56	0,06	0,21	0,65
Ventrículos laterales	14,75(7,21)	14,23(6,10)	0,18	0,67	5,21	0,02

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Se detectó una tendencia a la significación estadística al analizar el volumen de materia gris del lobulo parietal respecto a los genotipos de este SNP (F=3,48, df=1,119, p=0,06). En este caso los homocigotos CC, presentaron un menor volumen de materia gris en el lóbulo parietal. Al valorar la existencia de diferencias entre los dos hemisferios, no se detectaron diferencias significativas.

También se detectó una tendencia a la significación estadística en el caso del lóbulo temporal (F=3,83, df=1,119, p=0,05). Igualmente, los homocigotos CC

presentaron un menor volumen de materia gris respecto a los portadores del alelo T. Al analizar las posibles diferencias entre ambos hemisferios en el lóbulo temporal, no se observaron.

Respecto al tálamo, también se halló una tendencia a la significación estadística ($F=3,56$, $df=1,119$, $p=0,06$), observándose la misma relación comentada en el lóbulo parietal y temporal.

Aunque no se detectaron diferencias significativas, se observó que los homocigotos CC, presentaban un menor volumen de otras estructuras cerebrales como materia gris total, blanca total, materia cerebral total, occipital, frontal, caudado y putamen.

Se evidenciaron diferencias significativas entre los hemisferios en el caso del volumen de materia gris cerebral total ($F=3,82$, $df=1,119$, $p=0,05$), así como a nivel del volumen de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales ($F=5,21$, $df=1,119$, $p=0,02$) y del líquido exterior a la corteza ($F=8,4$, $df=1,119$, $p=0,004$).

Respecto al grosor de la corteza, no se constataron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y grosor de la corteza cerebral total, occipital, parietal, temporal y frontal. Si bien se observó que los homocigotos CC presentaban un menor grosor en todas estas estructuras, estas diferencias no fueron significativas. Se encontraron diferencias entre hemisferios en el caso de la corteza temporal ($F=10,01$, $df=1,119$, $p=0,002$).

Tabla 35. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.

	<u>CC(n=73)</u>		<u>CT-TT(n=46)</u>		<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)		Media(SD)		F	p	F	p
Grosor cortical	3,96	0,35	4,04	0,34	1,10	0,30	1,17	0,28
Grosor cortical frontal	4,20	0,42	4,28	0,36	0,67	0,41	1,74	0,18
Grosor cortical temporal	4,20	0,41	4,33	0,47	1,81	0,18	10,01	0,002
Grosor cortical parietal	3,71	0,35	3,76	0,34	0,33	0,57	0,22	0,64
Grosor cortical occipital	3,13	0,28	3,23	0,35	2,55	0,11	0,34	0,34

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

4.4.1.2. Haplotipos de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en primeros episodios psicóticos no afectivos

Se expondrán a continuación los resultados obtenidos al analizar las variantes heterocigotas de estos haplotipos.

- Haplotipo GACAC:

De la muestra inicial de 116 pacientes, se observó que 5 (4,3%) eran homocigotos para este haplotipo, 41 (35,3%) eran heterocigotos y 70 (60,3%) no eran portadores de este haplotipo.

No se detectaron diferencias significativas entre los grupos formados para este haplotipo y las distintas estructuras cerebrales. Aunque se observó que los pacientes homocigotos, presentaban unos mayores volúmenes de materia gris y blanca a nivel cerebral total, así como de la suma de ambas, mayor volumen de líquido cefalorraquídeo, mayor volumen de materia gris en el lóbulo parietal y frontal, así como en caudado, putamen, tálamo y ventrículos laterales, ninguna de estas diferencias fue significativa. Igualmente, no se detectaron diferencias significativas entre ambos hemisferios en las estructuras cerebrales analizadas.

Al valorar el espesor cortical, tampoco se encontraron diferencias significativas. Se observó que los sujetos homocigotos para este haplotipo presentaban un menor espesor tanto a nivel cortical total como occipital, parietal, temporal y frontal, sin ser estas diferencias observadas significativas.

Tabla 36. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.

	<u>Homocigotos</u>	<u>Heterocigotos</u>	<u>No portadores</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	(n=5) Media(SD)	(n=41) Media(SD)	(n=70) Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	789,56(80)	778,00(85,00)	789,24(89,24)	0,29	0,75	1,12	0,33
Materia blanca	536,22(56,60)	502,73(63,20)	511,14(61,94)	0,82	0,44	1,20	0,30
Materia cerebral total	1325,77(111,38)	1280,71(135,06)	1300,35(138,25)	0,57	0,57	0,24	0,79
LCR cortical	55,17(24,96)	48,84(22,64)	50,35(23,34)	0,20	0,82	1,10	0,33
Lob. Frontal (materia gris)	266,75(23,92)	261,75(27,98)	262,31(31,94)	0,19	0,83	1,94	0,15
Lob. Temporal (materia gris)	155,97(16,67)	155,44(20,03)	157,70(18,69)	0,18	0,84	1,24	0,79
Lob. Parietal (materia gris)	142,51(19,54)	139,02(17,31)	139,72(17,59)	0,22	0,80	0,85	0,43
Lob. Occipital (materia gris)	64,41(7,53)	65,33(11,11)	64,93(12,14)	0,05	0,33	0,95	0,72
Caudado	6,01(0,81)	5,50(0,96)	5,55(0,82)	1,11	0,33	0,78	0,46
Putamen	9,01(1,28)	8,14(1,71)	8,76(1,50)	3,36	0,50	0,04	0,60
Tálamo	12,55(1,63)	11,98(1,50)	12,17(1,51)	0,66	0,52	0,33	0,72
Ventrículos laterales	15,83(9,97)	13,6(5,19)	14,96(8,04)	0,58	0,56	2,40	0,09

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Tabla 37. Medidas grosor cerebral en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.

	<u>Homocigotos</u>	<u>Heterocigotos</u>	<u>No portadores</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	(n=5) Media(SD)	(n=41) Media(SD)	(n=70) Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	3,83(0,23)	3,96(0,32)	4,03(0,36)	1,07	0,35	1,29	0,28
Grosor cortical frontal	4,05(0,30)	4,17(0,40)	4,27(0,40)	1,29	0,28	0,28	0,76
Grosor cortical temporal	3,93(0,17)	4,22(0,41)	4,20(0,45)	1,94	0,15	0,90	0,37
Grosor cortical parietal	3,65(0,27)	3,69(0,29)	3,76(0,37)	0,69	0,50	2,75	0,07
Grosor cortical occipital	3,07(0,45)	3,18(0,25)	3,18(0,34)	0,23	0,79	0,96	0,38

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **Haplotipo GAGAC:**

De la muestra inicial de pacientes, se detectó que 5 (4,3%) de los pacientes eran homocigotos para este haplotipo, 29 (25%) eran heterocigotos y 82 (70,7%) de los pacientes no eran portadores de este haplotipo.

En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo y las distintas estructuras cerebrales. Si bien, se observó que los sujetos homocigotos para este haplotipo presentaron un mayor volumen de materia gris, blanca total y materia cerebral total, materia gris occipital, frontal, temporal, caudado, putamen y tálamo, respecto a los heterocigotos o sujetos no portadores del haplotipo; así como, un menor volumen de líquido cefalorraquídeo y un menor tamaño de los ventrículos laterales, estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 38. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.

	Homocigotos	Heterocigotos	No	DTNBP1		Dxhemisf	
	(n=5)	(n=29)	portadores (n=82)	F	p	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)				
Materia gris	838,40(60,40)	773,50(97,80)	786,18(83,72)	0,08	0,92	0,12	0,89
Materia blanca	519,85(43,50)	510,52(64,12)	508,15(63,26)	0,08	0,92	2,29	0,10
Materia cerebral total	1358,28(96,26)	1284,00(148,25)	1294,34(133,20)	0,005	0,99	0,62	0,54
LCR cortical	46,20(15,52)	49,06(22,04)	47,61(23,87)	0,25	0,78	0,02	0,98
Lob. Frontal (materia gris)	273,90(21,70)	259,51(33,79)	262,59(29,30)	0,05	0,95	2,16	0,12
Lob. Temporal (materia gris)	172,02(19,45)	154,60(20,10)	156,70(18,30)	0,48	0,62	0,94	0,39
Lob. Parietal (materia gris)	145,50(11,60)	139,04(19,36)	139,43(17,10)	0,15	0,86	0,87	0,42
Lob.Occipital (materia gris)	69,50(11,74)	61,86(11,07)	65,89(11,59)	1,23	0,3	0,01	0,99
Caudado	6,00(0,98)	5,28(0,89)	5,62(0,85)	1,49	0,23	1,15	0,32
Putamen	9,13(1,80)	8,47(1,72)	8,54(1,51)	0,06	0,94	0,54	0,59
Tálamo	12,75(1,49)	11,97(1,84)	12,13(1,37)	0,01	0,99	2,43	0,09
Ventrículos laterales	13,64(3,81)	14,11(8,36)	14,72(7,03)	0,15	0,86	0,66	0,52

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor cortical, tampoco se detectaron diferencias significativas en las distintas estructuras cerebrales. Aunque se observó que los heterocigotos

presentaban menor grosor cortical en las distintas estructuras cerebrales, salvo en el caso de la corteza frontal y en el caso de la corteza occipital, estas diferencias no eran significativas. Igualmente, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 39. Medidas de espesor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.

	Homocigotos (n=5)	Heterocigotos (n=29)	No portadores (n=82)	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	4,11(0,42)	3,97(0,40)	3,99(0,32)	0,00	0,90	0,80	0,45
Grosor cortical frontal	4,44(0,50)	4,20(0,47)	4,20(0,36)	0,12	0,89	0,26	0,77
Grosor cortical temporal	4,45(0,54)	4,20(0,42)	4,26(0,43)	0,20	0,82	0,55	0,58
Grosor cortical parietal	3,79(0,37)	3,73(0,42)	3,73(0,32)	0,17	0,84	2,53	0,09
Grosor cortical occipital	3,10(0,26)	3,14(0,38)	3,19(0,29)	0,88	0,42	2,14	0,12

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **Haplotipo GTGAC:**

Se detectó que 16 (13,8%) de los pacientes eran homocigotos para este haplotipo, 45 (38,8%) eran heterocigotos y 55 (47,4%), no eran portadores de este haplotipo.

Al analizar las diferentes estructuras cerebrales, se observó que los sujetos no portadores de este haplotipo presentaban un mayor volumen de materia gris, blanca cerebral total y de la suma de ambas, así como parietal, temporal y frontal. También presentaron un mayor volumen de tejido cerebral total y un menor volumen de líquido cefalorraquídeo. Respecto al caudado, putamen y tálamo, los volúmenes de estas estructuras también eran mayores en los sujetos no portadores del haplotipo. Sin embargo, estas diferencias observadas, no alcanzaron la significación estadística. Tampoco se detectaron diferencias significativas en estas estructuras entre ambos hemisferios.

Tabla 40. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.

	Homocigotos (n=16)	Heterocigotos (n=45)	No portadores (n=55)	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	753,40(78,82)	785,90(90,60)	794,03(85,32)	0,23	0,79	1,39	0,25
Materia blanca	507,30(44,10)	502,90(72,38)	515,00(57,74)	0,36	0,70	0,86	0,42
Materia cerebral total	1260,63(108,27)	1288,80(151,73)	1309,04(128,63)	0,10	0,91	0,51	0,60
LCR cortical	52,63(24,89)	54,29(25,25)	45,79(20,01)	1,45	0,24	2,46	0,09
Lob. Frontal (materia gris)	252,70(29,90)	261,27(30,01)	266,02(30,12)	0,21	0,81	0,31	0,73
Lob. Temporal (materia gris)	148,50(16,46)	155,70(18,40)	160,17(19,50)	1,12	0,60	0,33	0,55
Lob. Parietal (materia gris)	133,16(16,77)	138,78(16,78)	142,26(17,90)	0,55	0,58	0,03	0,97
Lob. Occipital (materia gris)	63,18(12,83)	66,64(13,03)	64,25(9,83)	1,18	0,31	0,11	0,90
Caudado	5,34(0,68)	5,57(0,98)	5,60(0,83)	0,09	0,90	0,57	0,58
Putamen	8,19(1,02)	8,46(1,75)	8,73(1,54)	0,13	0,88	0,25	0,78
Tálamo	11,66(1,02)	11,98(1,65)	12,36(1,47)	0,68	0,51	0,07	0,93
Ventrículos laterales	14,34(9,75)	11,34(7,00)	13,45(6,57)	1,71	0,18	0,05	0,95

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Al valorar el grosor cortical, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (homocigotos, heterocigotos y no portadores).

Tabla 41. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.

	Homocigotos (n=16)	Heterocigotos (n=45)	No portadores (n=55)	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	3,94(0,30)	4,00(0,35)	4,00(0,50)	0,07	0,93	0,98	0,38
Grosor cortical frontal	4,18(0,35)	4,24(0,42)	4,23(0,40)	0,19	0,82	1,36	0,26
Grosor cortical temporal	4,19(0,34)	4,26(0,46)	4,27(0,44)	0,01	0,99	0,39	0,68
Grosor cortical parietal	3,69(0,35)	3,75(0,33)	3,74(0,35)	0,09	0,91	0,29	0,75
Grosor cortical occipital	3,10(0,25)	3,22(0,30)	3,16(0,35)	0,75	0,48	1,25	0,29

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

4.4.2. Variantes genéticas de la disbindina y neuroimagen en sujetos sanos.

4.4.2.1. SNPs de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en sujetos sanos.

Se valoró la existencia de una posible relación entre estas variantes genéticas de la disbindina y las mencionadas estructuras cerebrales en **población sana**.

- **rs2619528:**

Al realizar el genotipado de este SNP, solo fue posible obtener las pruebas de neuroimagen y el genotipado en 21 de estos controles, siendo 20 de ellos (95,2%) homocigotos para el alelo G y 1 sujeto (4,8%) heterocigoto AG. Dada la importante pérdida de sujetos al realizar el genotipado de este SNP y la baja frecuencia detectada en los heterocigotos, no fue posible valorar la existencia de diferencias en esta muestra, no pudiendo contrastar si las diferencias observadas en lóbulo parietal, temporal, putamen y tálamo se da también en sujetos sanos.

- **rs2619538:**

Al valorar este SNP en población sana, se detectó que 12 de estos sujetos (30%) eran homocigotos para el alelo A, 18 (45%) eran heterocigotos y 10 (25%) eran homocigotos TT.

No se detectaron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este SNP en las distintas estructuras cerebrales. Tampoco se evidenciaron diferencias entre los hemisferios cerebrales, salvo en el caso del núcleo caudado ($F=5,01$, $df=1,40$,

p=0,01). Tanto en el caudado derecho como el izquierdo, los heterocigotos AT, presentaron mayores volúmenes que los homocigotos del alelo A o los del alelo T.

Tabla 42. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.

	<u>AA(n=12)</u>	<u>AT(n=18)</u>	<u>TT(n=10)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	785,80(112,57)	777,59(60,55)	747,94(49,52)	0,39	0,68	0,46	0,64
Materia blanca	525,81(92,46)	501,12(69,61)	516,72(62,48)	0,40	0,67	0,86	0,43
Materia cerebral total	1311,61(198,53)	1.278,71(118,38)	1,26(100,53)	0,25	0,78	0,37	0,70
LCR cortical	35,17(13,84)	38,39(18,36)	36,97(19,04)	0,26	0,77	0,67	0,52
Lob. Frontal (materia gris)	264,15(36,64)	268,34(28,56)	253,80(19,62)	0,32	0,73	0,21	0,81
Lob. Temporal (materia gris)	152,09(23,47)	149,00(14,94)	147,82(15,41)	0,13	0,88	0,43	0,65
Lob. Parietal (materia gris)	142,77(16,99)	139,56(9,62)	130,67(9,63)	2,15	0,13	0,40	0,67
Lob. Occipital (materia gris)	70,36(13,20)	69,86(7,68)	65,61(10,11)	0,48	0,62	0,20	0,82
Caudado	5,31(0,79)	5,81(0,78)	5,21(0,71)	2,11	0,14	5,01	0,01
Putamen	8,41(1,69)	8,40(1,53)	7,68(1,71)	0,27	0,77	1,72	0,20
Tálamo	12,45(1,85)	11,99(1,43)	12,11(0,68)	0,44	0,65	0,07	0,93
Ventrículos laterales	13,81(4,86)	12,63(5,54)	12,01(8,28)	0,39	0,68	1,47	0,24

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor de la corteza cerebral, tampoco se detectaron diferencias significativas. Aunque se observó que los homocigotos TT presentaban un menor espesor tanto en la corteza cerebral total, como en la parietal, temporal, frontal y occipital; estas diferencias no eran significativas.

Tabla 43. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619538.

	<u>AA(n=12)</u>	<u>AT(n=18)</u>	<u>TT(n=10)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	4,24(0,39)	4,27(0,30)	3,99(0,40)	1,43	0,25	0,73	0,49
Grosor cortical frontal	4,50(0,40)	4,58(0,47)	4,23(0,49)	1,19	0,32	0,33	0,72
Grosor cortical temporal	4,64(0,53)	4,52(0,24)	4,25(0,38)	2,37	0,11	0,68	0,52
Grosor cortical parietal	3,90(0,36)	3,95(0,27)	3,67(0,37)	1,84	0,18	0,39	0,68
Grosor cortical occipital	3,28(0,47)	3,31(0,23)	3,16(0,33)	0,36	0,70	0,53	0,59

Los valores de grosor cerebrales están expresadas en milímetros.

- **rs2619539:**

Al valorar este genotipo, se detectó que 5 de estos sujetos (13.9%) eran homocigotos CC, 14 (38.9%) eran heterocigotos CG, y 17 (47.2%) eran homocigotos GG. Se detectaron diferencias significativas entre estos tres genotipos y el volumen del núcleo caudado ($F=3,47$, $df=2,36$, $p=0,04$). En este caso, los homocigotos para el alelo G presentaban un mayor volumen del núcleo caudado. Aunque también se observó que los sujetos homocigotos para el alelo G presentaban unos mayores volúmenes de materia gris y blanca cerebral total, al igual que un mayor volumen de materia gris del lóbulo temporal, occipital, parietal y frontal, y del núcleo caudado, putamen, tálamo y de volumen de líquido cefalorraquídeo externo a la corteza, estas diferencias no eran significativas.

Tabla 44. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.

	<u>CC(n=5)</u>	<u>CG(n=14)</u>	<u>GG(n=17)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	F	P	F	p
Materia gris	734,74(99,68)	755,98(59,10)	786,35(77,63)	1,14	0,34	1,20	0,29
Materia blanca	480,91(53,55)	491,44(64,45)	523,84(75,05)	1,05	0,36	0,02	0,98
Materia cerebral total	1215,65(124,78)	1247,42(113,02)	1310,20(124,5)	1,25	0,30	0,88	0,98
LCR cortical	32,36(16,83)	35,85(16,74)	43,52(17,93)	1,29	0,29	0,17	0,84
Lob. Frontal (materia gris)	249,01(36,02)	259,49(28,32)	269,49(28,32)	1,12	0,34	0,50	0,61
Lob. Temporal (materia gris)	140,28(13,28)	145,68(11,28)	150,45(19,06)	0,76	0,47	0,65	0,53
Lob. Parietal (materia gris)	136,40(12,12)	137,01(11,50)	140,29(14,48)	0,26	0,77	2,32	0,12
Lob.Occipital (materia gris)	68,34(12,73)	67,13(9,60)	72,76(9,11)	1,35	0,27	0,43	0,66
Caudado	4,68(0,55)	5,49(0,87)	5,70(0,66)	3,47	0,04	0,33	0,72
Putamen	7,85(1,47)	7,88(1,63)	8,70(1,27)	1,68	0,21	0,49	0,62
Tálamo	11,49(1,29)	11,75(1,22)	15,52(1,52)	1,56	0,22	0,61	0,55
Ventrículos laterales	11,66(5,06)	12,92(6,22)	11,57(3,78)	0,25	0,78	0,26	0,77

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

No se evidenciaron diferencias significativas entre los genotipos de este SNP y el grosor cortical de las distintas estructuras. Así como, tampoco se detectaron al valorar la existencia de diferencias entre hemisferios.

Tabla 45. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs2619539.

	<u>CC(n=5)</u>	<u>CG(n=14)</u>	<u>GG(n=17)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	<u>Media(SD)</u>	F	P	F	p
Grosor cortical	4,13(0,28)	4,20(0,28)	4,26(0,38)	0,33	0,72	1,76	0,19
Grosor cortical frontal	4,40(0,40)	4,49(0,42)	4,55(0,44)	0,28	0,75	2,53	0,10
Grosor cortical temporal	4,50(0,20)	4,49(0,23)	4,56(0,48)	0,10	0,90	0,82	0,45
Grosor cortical parietal	3,84(0,27)	3,88(0,26)	3,92(0,35)	0,16	0,85	0,53	0,59
Grosor cortical occipital	3,14(0,23)	3,28(0,28)	3,34(0,34)	0,83	0,45	0,06	0,95

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs3213207:**

De los sujetos sanos valorados, 34 (89,5%) eran homocigotos AA, mientras que solamente 4 sujetos (10,5%) eran heterocigotos AG. En nuestro grupo control no había ningun sujeto homocigoto para el alelo G.

No se detectaron diferencias entre los genotipos de este SNP y las estructuras cerebrales estudiadas. Tampoco se observaron diferencias entre estos volúmenes respecto a los genotipos en ambos hemisferios, excepto en el caso del lóbulo temporal en el que se detectaron diferencias estadísticamente significativas (F=4,52, df=1,36, p=0,04). En este caso los sujetos heterocigotos presentaban mayores volúmenes de materia gris tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo, si bien las diferencias halladas eran mayores en el caso del hemisferio izquierdo.

Tabla 46. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.

	<u>AA (n=32)</u>	<u>AG-GG(n=4)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	777,15(69,40)	746,37(115,17)	0,54	0,47	2,73	0,11
Materia blanca	514,90(74,50)	476,50(63,50)	0,94	0,34	1,42	0,24
Materia cerebral total	1292,03(132,70)	1222,92(175,20)	0,83	0,37	0,51	0,48
LCR cortical	40,42(17,15)	48,50(39,54)	0,51	0,48	1,00	0,33
Lob. Frontal (materia gris)	265,42(28,48)	252,69(39,85)	0,62	0,44	0,67	0,42
Lob. Temporal (materia gris)	148,81(15,80)	154,60(27,32)	0,41	0,52	4,52	0,04
Lob. Parietal (materia gris)	139,26(12,50)	137,33(16,25)	0,05	0,82	0,08	0,78
Lob. Occipital (materia gris)	70,76(9,80)	62,39(8,15)	2,53	0,12	0,23	0,64
Caudado	5,53(0,76)	5,56(1,08)	0,24	0,88	0,40	0,53
Putamen	8,27(1,50)	7,35(1,42)	1,16	0,29	1,50	0,23
Tálamo	12,21(1,40)	11,62(1,60)	0,56	0,46	2,10	0,16
Ventrículos laterales	12,60(4,75)	8,50(2,25)	3,60	0,07	0,32	0,58

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

En relación al grosor de la corteza cerebral, en este caso, se observó que los homocigotos AA tenían mayores grosores de la corteza cerebral total, frontal, parietal, temporal y occipital, detectándose en esta última una tendencia a la significación estadística (F=3,76, df=1,36, p=0,06). No se detectaron diferencias entre hemisferios.

Tabla 47. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs3213207.

	<u>AA(n=32)</u>	<u>AG-GG(n=4)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	4,23(0,33)	4,02(0,41)	1,56	0,22	0,80	0,38
Grosor cortical frontal	4,52(0,41)	4,26(0,64)	4,52	0,41	4,26	0,64
Grosor cortical temporal	4,51(0,38)	4,26(0,64)	0,31	0,58	1,46	0,24
Grosor cortical parietal	3,88(0,32)	3,70(0,32)	1,26	0,27	0,12	0,73
Grosor cortical occipital	3,32(0,31)	3,00(0,15)	3,76	0,06	0,85	0,36

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **rs760761:**

En este caso, los homocigotos del alelo C eran 32 (82,1%) y los homocigotos del Alelo T, 1(1.1%) y los heterocigotos eran únicamente 6 (6,7%). Se detectaron diferencias significativas al valorar los genotipos de este SNP y volumen de materia gris total (F=5,54, p=0,03), lóbulo parietal (F=7,64, p=0,01), frontal (F=4,74, p=0,04), núcleo caudado (F=4,85, p=0,04) y volumen de líquido cefalorraquídeo en ventrículos

laterales ($F=7,44$, $p=0,01$). Se detectó también una tendencia a la significación estadística en el caso del volumen de materia gris en el lóbulo temporal ($F=3,03$, $p=0,09$). En estas estructuras, los homocigotos C presentaban mayores volúmenes. No se detectaron diferencias significativas entre ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 48. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.

	<u>CC (n=32)</u>	<u>CT+TT(n=7)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Materia gris	784,43(69,97)	762,35(49,26)	5,54	0,03	0,01	0,94
Materia blanca	517,80(77,37)	484,11(44,09)	0,78	0,38	2,66	0,11
Materia cerebral total	1302,23(137,13)	1186,46(91,64)	2,83	0,10	0,61	0,44
LCR cortical	38,50(16,38)	35,76(20,52)	0,74	0,40	2,31	0,14
Lob. Frontal (materia gris)	268,06(28,60)	235,90(16,62)	4,74	0,04	0,02	0,90
Lob. Temporal (materia gris)	150,76(16,93)	138,42(8,75)	3,03	0,09	0,19	0,67
Lob. Parietal (materia gris)	141,34(11,94)	125,88(5,56)	7,64	0,01	0,27	0,60
Lob. Occipital (materia gris)	69,49(10,25)	66,01(9,74)	0,06	0,81	1,26	0,27
Caudado	5,59(0,73)	4,78(0,61)	4,85	0,04	1,54	0,22
Putamen	8,34(1,42)	7,60(1,56)	0,21	0,65	0,55	0,46
Tálamo	12,19(1,42)	11,53(1,14)	0,49	0,49	1,60	0,22
Ventrículos laterales	13,86(5,90)	8,60(3,19)	7,44	0,01	0,08	0,78

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor de la corteza cerebral, no se detectaron diferencias significativas. Aunque se observó que los homocigotos para el alelo C, presentaban un mayor grosor tanto de la corteza cerebral total como de la corteza del lóbulo temporal, occipital, frontal y parietal, estas diferencias no eran significativas. Tampoco se observaron diferencias entre ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 49. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del SNP rs760761.

	<u>CC(n=32)</u>	<u>CT+TT(n=7)</u>	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	F	p	F	p
Grosor cortical	4,22(0,39)	3,94(0,15)	1,32	0,26	0,24	0,62
Grosor cortical frontal	4,50(0,48)	4,11(0,13)	1,87	0,18	1,07	0,31
Grosor cortical temporal	4,50(0,42)	4,26(0,19)	1,18	0,28	1,04	0,32
Grosor cortical parietal	3,89(0,35)	3,67(0,28)	0,85	0,36	2,13	0,15
Grosor cortical occipital	3,29(0,37)	3,16(0,24)	0,04	0,83	2,34	0,14

Los valores de espesores cerebrales están expresadas en milímetros.

4.4.2.2. Haplotipos de la disbindina y variabilidad de estructuras cerebrales en sujetos sanos.

Al calcular los haplotipos en nuestra muestra de sujetos sanos, nuestra muestra se redujo a 31 sujetos, debido a los sujetos que no poseían las pruebas de neuroimagen y genética y a los que presentaban unas probabilidades de poseer estos haplotipos inferiores al 80%.

- Haplotipo GACAC:

Se observó que 3 sujetos sanos (10%) eran homocigotos para este haplotipo, 11 (36,7%) eran heterocigotos y 16 (53,3%) no eran portadores de este haplotipo. En este caso, se detectaron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo y el tamaño del núcleo caudado ($F= 4,45$, $df=2,30$, $p=0,02$). En este caso los sujetos no portadores, presentaban mayor volumen de núcleo caudado. Las diferencias eran significativas entre los sujetos homocigotos y los heterocigotos y sujetos no portadores, no así entre los sujetos heterocigotos y los portadores.

También se observó que los sujetos no portadores del haplotipo, presentaban mayor volumen de materia gris y blanca total, materia cerebral total, materia gris del lóbulo temporal y frontal, putamen y tálamo. Salvo en el caso del núcleo caudado, las diferencias no fueron significativas. No se detectaron diferencias significativas entre ambos hemisferios.

Tabla 50. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.

	Homocigotos	Heterocigotos	No portadores	DTNBP1		Dxhemisf	
	(n=3)	(n=11)	(n=16)	F	p	F	P
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)				
Materia gris	771,23(83,63)	748,63(73,54)	778,11(82,73)	0,39	0,68	1,48	0,25
Materia blanca	502,44(39,10)	490,21(74,27)	515,82(76,59)	0,36	0,71	0,33	0,72
Materia cerebral total	1273,67(102,22)	1238,85(139,64)	1293,93(149,34)	0,43	0,66	1,61	0,22
LCR cortical	30,52(20,18)	38,20(14,89)	43,79(18,67)	0,92	0,41	0,11	0,89
Lob. Frontal (materia gris)	262,33(29,56)	254,40(34,36)	268,54(31,67)	0,67	0,52	1,49	0,25
Lob. Temporal (materia gris)	143,23(14,60)	144,20(12,56)	149,67(19,44)	0,42	0,66	0,03	0,97
Lob. Parietal (materia gris)	140,69(11,64)	137,76(11,76)	137,43(15,47)	0,45	0,96	2,86	0,07
Lob.Occipital (materia gris)	71,55(13,97)	67,21(10,85)	71,40(10,45)	0,50	0,61	0,42	0,66
Caudado	4,61(0,66)	5,52(0,66)	5,68(0,70)	4,45	0,02	0,13	0,88
Putamen	8,56(0,41)	7,83(1,89)	8,61(1,33)	1,25	0,31	0,40	0,67
Tálamo	12,12(0,59)	11,58(1,54)	12,46(1,56)	1,08	0,35	0,16	0,88
Ventrículos laterales	12,14(6,15)	14,90(5,85)	10,56(4,33)	2,25	0,13	0,33	0,73

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto a los grosores de la corteza cerebral, no se evidenciaron diferencias significativas. Se observó que los sujetos no portadores del haplotipo presentaban un mayor grosor cortical total, occipital y temporal, si bien las diferencias no eran significativas. Tampoco se detectaron diferencias significativas entre los grosores corticales de ambos hemisferios cerebrales de estas estructuras.

Tabla 51. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GACAC.

	Homocigotos	Heterocigotos	No portadores		DTNBP1		Dxhemis	
	(n=3)	(n=11)	(n=16)		F	p	F	p
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)					
Grosor cortical	4,23(0,29)	4,15(0,30)	4,25	0,38	0,22	0,80	1,21	0,31
Grosor cortical frontal	4,55(0,10)	3,27(0,33)	3,32	0,35	0,16	0,85	1,38	0,27
Grosor cortical temporal	4,54(0,22)	4,45(0,23)	4,56	0,48	0,22	0,80	0,44	0,65
Grosor cortical parietal	3,92(0,25)	3,83(0,25)	3,90	0,36	0,11	0,90	0,75	0,48
Grosor cortical occipital	3,25(0,10)	3,27(0,33)	3,32	0,35	0,24	0,78	0,21	0,81

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **Haplotipo GAGAC:**

De entre los sujetos sanos, solamente 1 paciente (3,3%) era homocigoto para este haplotipo, 16 sujetos (52,2%) eran heterocigotos, y 13 (44,5%) no eran portadores de este haplotipo

En este caso, se detectaron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo y las siguientes estructuras cerebrales: volumen de materia gris cerebral total ($F=5,24$, $df=2,30$, $p=0,01$), blanca ($F=6,83$, $df=2,30$, $p=0,004$), materia cerebral total ($F=7,17$, $df=2,30$, $p=0,003$), materia gris del lóbulo occipital ($F=3,71$, $df=2,30$, $p=0,04$), parietal ($F=5,23$, $df=2,30$, $p=0,01$), temporal ($F=6,83$, $df=2,30$, $p=0,004$) y tálamo ($F=6,88$, $df=2,30$, $p=0,004$). El sujeto homocigoto presentaba unos mayores volúmenes de estas estructuras. Posteriormente, al analizar entre grupos, se detectó que las diferencias detectadas estadísticamente significativas eran entre el sujeto homocigoto y los sujetos heterocigotos y no portadores del haplotipo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los sujetos heterocigotos y homocigotos en todas estas estructuras. Dado que la muestra de sujetos homocigotos, esta formada por un solo sujeto, y que dicho sujeto no tiene porque ser representativo de esa muestra, estas diferencias pueden ser casuales.

Tabla 52. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.

	Homocigotos	Heterocigotos	No portadores	DTNBP1		Dxhemisf	
	(n=1) Media(SD)	(n=16) Media(SD)	(n=13) Media(SD)	F	P	F	p
Materia gris	973,59	775,23(65,50)	740,10(70,33)	5,24	0,01	0,54	0,59
Materia blanca	731,96	502,10(51,60)	491,33(70,40)	6,83	0,004	1,63	0,22
Materia cerebral total	1705,56	1277,32(103,42)	1231,43(129,33)	7,17	0,003	0,17	0,22
LCR	46,78	40,24(13,33)	40,16(18,86)	0,19	0,83	0,22	0,81
Lob. Frontal (materia gris)	316,25	267,88(30,16)	252,28(30,31)	2,16	0,14	0,02	0,99
Lob. Temporal (materia gris)	194,67	148,04(15,12)	142,11(12,55)	6,83	0,004	0,07	0,93
Lob. Parietal (materia gris)	174,89	138,89(12,37)	133,86(11,31)	5,23	0,01	0,28	0,76
Lob. Occipital (materia gris)	94,78	68,74(9,60)	69,36(10,76)	3,71	0,04	0,06	0,94
Caudado	6,28	5,77(0,65)	5,16(0,70)	3,19	0,06	0,73	0,49
Putamen	10,96	8,40(1,30)	8,99(1,64)	1,99	0,16	0,82	0,45
Tálamo	16,62	12,17(1,14)	11,64(1,39)	6,88	0,004	1,90	0,17
Ventrículos laterales	14,03	12,44(4,7)	12,39(6,29)	0,19	0,83	0,003	1,00

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Al valorar el grosor cortical, se detectaron diferencias significativas en el caso grosor cortical occipital ($F=13,37$, $df=2,30$, $p<0,001$), parietal ($F=5,76$, $df=2,30$, $p<0,001$) y temporal ($F=22,3$, $df=2,30$, $p<0,001$). En este caso el sujeto homocigoto presentaba un mayor volumen de estas estructuras. Igualmente, las diferencias fueron significativas entre el sujeto homocigoto y los sujetos heterocigotos y los no portadores, no así entre los heterocigotos y sujetos no portadores.

Tabla 53. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GAGAC.

	Homoci- gotos (n=1)	Hetero- cigotos (n=16)	No portadores (n=13)	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	Media(SD)	Media(SD)	Media(SD)	F	P	F	p
Grosor cortical	5,17	4,23(0,29)	4,12(0,28)	6,37	0,38	0,20	0,24
Grosor cortical frontal	5,17	4,56(0,42)	4,38(0,40)	1,70	0,20	2,37	0,11
Grosor cortical temporal	6,12	4,48(0,19)	4,45(0,29)	22,30	<0,001	1,52	0,24
Grosor cortical parietal	4,73	3,89(0,29)	3,79(0,23)	5,76	<0,001	0,20	0,82
Grosor cortical occipital	4,42	3,26(0,26)	3,25(0,23)	13,37	<0,001	0,38	0,68

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

- **Haplotipo GTGAC:**

En este haplotipo, ningún sujeto era homocigoto para este haplotipo, siendo 20 de estos controles (66,6%) heterocigotos, y 10 (33,3%) no portadores. No se detectaron diferencias significativas entre heterocigotos y no portadores y las estructuras cerebrales. Únicamente se observó una tendencia a la significación estadística en el caso del volumen del núcleo caudado (F=3,24, df=1,30, p=0,08). En este caso los heterocigotos presentaban un mayor volumen del núcleo caudado. Tampoco se hallaron diferencias al valorar ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 54. Medidas cerebrales en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.

	Heterocigotos	No portadores	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemisf</u>	
	(n=20)	(n=10)	F	P	F	p
	Media(SD)	Media(SD)				
Materia gris	756,37(64,76)	769,19(103,81)	0,00	0,94	0,72	0,40
Materia blanca	501,00(66,95)	512,19(86,57)	0,15	1,22	0,70	0,28
Materia cerebral total	1266,55(119,13)	1282,03(182,45)	0,06	0,81	0,02	0,89
LCR cortical	42,66(18,54)	35,94(14,81)	1,02	0,32	0,07	0,80
Lob. Frontal (materia gris)	264,02(30,26)	260,16(36,26)	0,21	0,65	0,21	0,65
Lob. Temporal (materia gris)	146,65(15,22)	147,78(19,74)	0,03	0,86	0,01	0,95
Lob. Parietal (materia gris)	136,29(11,36)	140,63(17,40)	0,81	0,37	0,60	0,45
Lob. Occipital (materia gris)	69,98(8,97)	69,70(14,41)	0,03	0,88	0,15	0,71
Caudado	5,67(0,68)	5,23(0,79)	3,24	0,08	0,24	0,63
Putamen	8,41(1,47)	8,19(1,64)	0,06	0,81	1,21	0,28
Tálamo	12,04(1,37)	12,24(1,82)	0,08	0,77	0,02	0,88
Ventrículos laterales	12,17(5,64)	13,09(4,69)	0,30	0,59	1,06	0,31

Los valores de volúmenes cerebrales están expresadas en centímetros cúbicos.

Respecto al grosor cortical, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos, tampoco al valorarlas respecto a ambos hemisferios cerebrales.

Tabla 55. Medidas de grosor cortical en función de las variantes genéticas del haplotipo GTGAC.

	Heterocigotos	No portadores	<u>DTNBP1</u>		<u>Dxhemis</u>	
	(n=20)	(n=10)	F	p	F	P
	Media(SD)	Media(SD)				
Grosor cortical	4,20(0,30)	4,24(0,41)	0,09	0,77	1,08	0,31
Grosor cortical frontal	4,50(0,44)	4,51(0,42)	0,001	0,98	1,34	0,26
Grosor cortical temporal	4,47(0,27)	4,61(0,55)	0,78	0,38	0,62	0,44
Grosor cortical parietal	3,86(0,27)	3,91(0,38)	0,19	0,67	0,60	0,44
Grosor cortical occipital	3,29(0,21)	3,31(0,48)	0,01	0,94	0,60	0,45

Los valores de grosor cerebral están expresadas en milímetros.

5. **DISCUSIÓN RESULTADOS.**

La discusión de los resultados se presentará en relación con las hipótesis planteadas en este estudio. En segundo lugar, se presentarán las principales limitaciones de este estudio.

5.1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1.1. Hipótesis 1:

Si bien variaciones en SNPs individuales del gen de la disbindina no se asociaran con un mayor riesgo de desarrollar psicosis no afectiva, diversos haplotipos en este gen sí que conferirán un mayor riesgo.

El análisis de la posible relación entre los 5 SNPs del gen de la disbindina seleccionados para este estudio y el desarrollo de un primer episodio de psicosis no afectiva se realizó mediante tests Chi-cuadrado, comparando los genotipos en ambos grupos, pacientes y controles. Estos análisis mostraron que el único SNP cuya distribución genotípica estaba significativamente asociada con psicosis fue el rs2619538, con un nivel de significación de $p=0,01$. Sin embargo, esta significación estadística se debía a un mayor porcentaje de heterocigotos entre los casos, de difícil explicación. Este aumento no se puede explicar por la hipótesis de la ventaja genética de los heterocigotos (Hedrick), por lo que lo interpretamos como un hallazgo casual. En el resto de los SNPs no se observó una asociación significativa, si bien el haber agrupado determinados genotipos puede haber influido en estos resultados.

Respecto al análisis con haplotipos, no se evidenció una asociación significativa entre ninguno de los tres haplotipos más frecuentes (GACAC, GAGAC, GTGAC) y psicosis.

Al comparar estos resultados con bibliografía previa, no se replica la asociación encontrada en otros estudios entre desarrollo de esquizofrenia y los SNPs rs2619528 (Schwab, Knapp et al. 2003; van den Oord, Sullivan et al. 2003; Funke, Finn et al. 2004), rs2619539 (Kirov, Ivanov et al. 2004), rs3213207 (Straub, MacLean et al. 2002; Kirov, Ivanov et al. 2004; Kishimoto, Ujike et al. 2008; Vilella, Costas et al. 2008), y rs760761 (van den Oord, Sullivan et al. 2003; Funke, Finn et al. 2004).

En el caso del SNP rs2619538, al menos dos estudios encontraron una asociación significativa con esquizofrenia (Bray, Preece et al. 2005; Kishimoto, Ujike et al. 2008), y un tercero detectó una tendencia hacia la significación (Tosato, Ruggeri et al. 2007). Sin embargo, nuestros hallazgos no replican la asociación referida.

Por lo tanto, nuestra primera hipótesis ha sido confirmada en el sentido de la ausencia de asociación entre psicosis y SNPs individuales en el gen de la disbindina, aunque no en cuanto a la posible asociación con haplotipos en este mismo gen. Nuestra incapacidad para encontrar asociaciones significativas puede indicar una verdadera ausencia de relación entre variaciones en este gen y psicosis, aunque también puede deberse a otros factores tales como, por ejemplo, el relativamente pequeño tamaño muestral, o la no consideración de la interacción entre distintos genes o entre factores genéticos y ambientales, más teniendo en cuenta que hoy en día la etiopatogenia de las psicosis se explica por un modelo poligénico multifactorial (Van Winkel, Esquivel et al.).

5.1.2. Hipótesis 2:

Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán en la edad de inicio del primer episodio de psicosis no afectiva así como en la expresión clínica a nivel de síntomas psicóticos.

Respecto a esta segunda hipótesis, tendríamos que responder dos preguntas. La primera sería si estas variantes en el gen de la disbindina influyen en la sintomatología de los pacientes, mientras que la segunda sería si estas variantes genéticas influyen en la edad de inicio del primer episodio psicótico.

5.1.2.1. Sintomatología clínica.

Al tratar de responder a esta primera cuestión, no se detectaron diferencias significativas en la sintomatología presentada por los pacientes portadores de los distintos genotipos en estos SNPs o de los haplotipos formados por dichos SNPs.

Por lo tanto, no se confirma esta segunda hipótesis, consistente en que las variantes en estos SNPs del gen de la disbindina y sus haplotipos influyen en la sintomatología de los pacientes con un primer episodio psicótico.

Estos resultados no replican, por tanto, los resultados de varios estudios previos en los que se detectaba una asociación de estos SNPs con sintomatología negativa (Sun, Shen et al. ; DeLisi, Stritzke et al. 1991; Corvin, Donohoe et al. 2008; Wessman, Paunio et al. 2009).

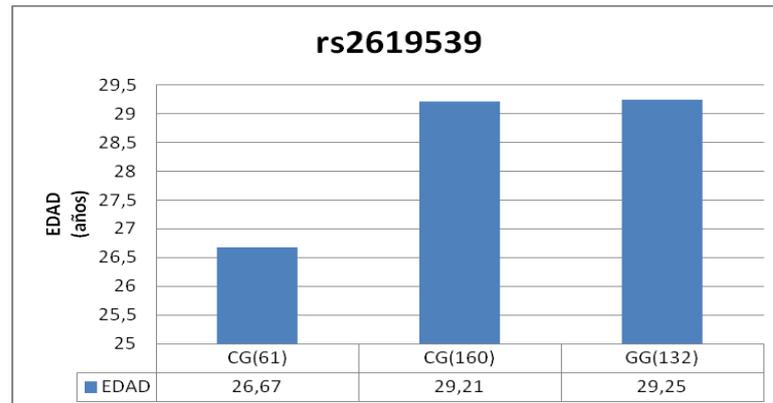
Como posibles causas de la diferencia de resultados, se pueden plantear distintas explicaciones. La diferencia en las muestras es importante, ya que en el resto de los estudios se recogen pacientes con esquizofrenia de un tiempo de evolución superior a la de este estudio, habiendo recibido medicación antipsicótica durante un tiempo superior y probablemente con mayores dosis. Ambos factores, cronicidad y uso de antipsicóticos, pueden influir en la severidad de la sintomatología negativa de estos pacientes (Andreasen 1997), actuando como factores de confusión.

Otra posible explicación, que ya fue planteada por Bergen y colaboradores (Bergen, Fanous et al.), puede estar en las diferencias entre los distintos estudios al definir la variable “síntomas negativos”. Así, De Rosse y colaboradores (DeRosse, Funke et al. 2006) estudiaba solo tres síntomas negativos, mientras que Bergen et al incluían un mayor número de síntomas. Por lo tanto, las diferencias en la definición de esta variable pueden repercutir en la validez de las comparaciones entre los estudios realizados.

5.1.2.2. Edad de inicio de la psicosis

Respecto a la segunda pregunta de esta segunda hipótesis, no se encontraron diferencias significativas al analizar los SNPs individuales, aunque en uno de ellos, el rs2619538, se observó una tendencia ($p=0.09$) difícil de explicar.

En el caso del SNP **rs2619539**, se detectó una diferencia de edad importante, superior a los 2 años, entre los homocigotos CC y los homocigotos GG (Gráfica 1), si bien no se alcanzaba la significación estadística. En el resto de los SNPs, las diferencias eran inferiores y no significativas. Respecto a los haplotipos, tampoco se detectaron diferencias significativas.



Gráfica 1. Edad de debut de psicosis y SNP rs2619539

Por lo tanto, aunque se observa una tendencia en el caso del SNP **rs2619539**, no se detectaron diferencias significativas entre las edades de inicio de la psicosis en función de los genotipos o de los haplotipos formados por estos cinco SNPs, no pudiendo confirmarse esta segunda hipótesis.

Como se ha comentado previamente, son muy escasos los estudios publicados respecto a esta posible relación, por lo que nuevos estudios son necesarios con el fin de analizar esta posible relación.

5.1.3. Hipótesis 3:

Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán en la severidad de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva al inicio del tratamiento.

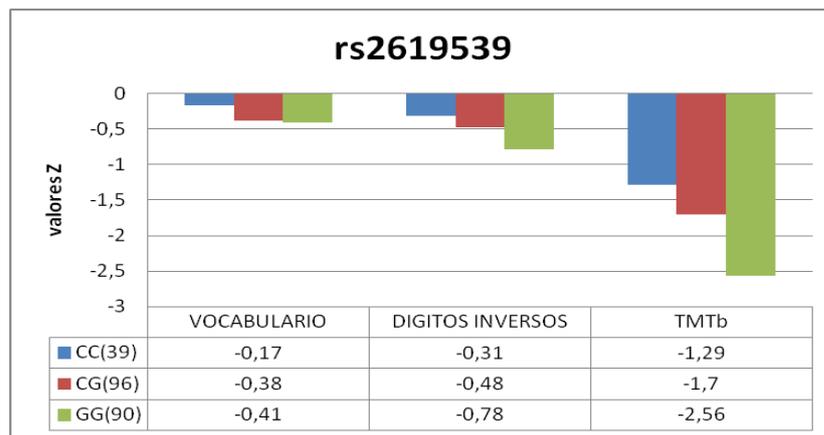
Respecto a la influencia de los SNPs individuales en la cognición, únicamente para los genotipos de dos de ellos, rs2619539 y rs3213207, se encontraron asociaciones significativas con el rendimiento en determinadas pruebas cognitivas.

En relación con el SNP **rs2619539**, se encontraron diferencias significativas entre los portadores de los tres posibles genotipos y el rendimiento en dos pruebas cognitivas, “Vocabulario” ($p=0,02$) y “Dígitos Inversos” ($p=0,02$), así como una tendencia en el “TMT-B” ($p=0,05$). Así, los sujetos homocigotos para el alelo C obtuvieron puntuaciones superiores (indicando mejor rendimiento), mientras que las de los homocigotos para el alelo G fueron inferiores (peor rendimiento), siendo las de los heterocigotos intermedias (Gráfica 2).

Sin embargo, al realizar el análisis de covarianza, utilizando como covariable la puntuación en el subtest de Vocabulario del WAIS-III, indicador de cociente intelectual, estas diferencias continuaron siendo significativas en el caso de Dígitos Inversos WAIS-III, pero no así en la prueba TMT-B.

Por lo tanto, nuestros resultados indican que el genotipo en el SNP **rs2619539** puede influir, de un modo dependiente de la “dosis alélica”, en el cociente intelectual

premórbido, medido mediante Vocabulario WAIS-III, y en la memoria de trabajo, medida mediante Dígitos Inversos WAIS-III, de los pacientes que experimentan un primer episodio de psicosis no afectiva, de modo que a mayor número de alelos “G”, peor rendimiento cognitivo.

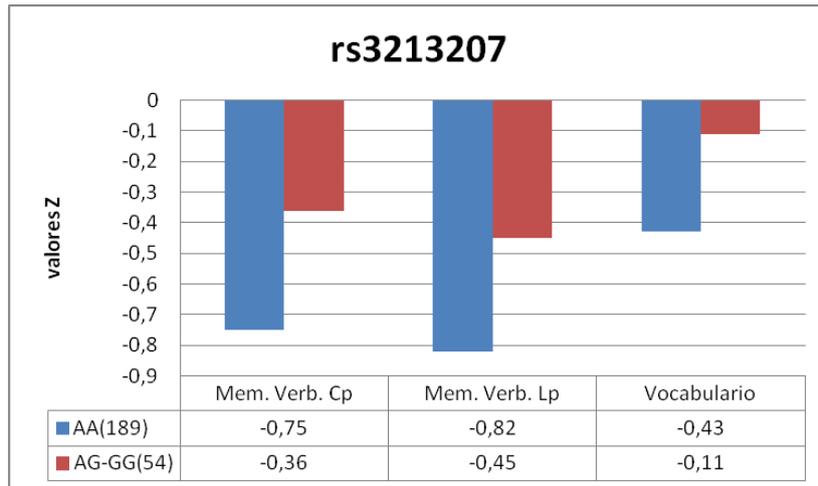


Gráfica 2. Distribución genotípica en el SNP rs2619539 y rendimiento cognitivo.

Respecto al SNP **rs3213207**, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos valorados, “AA” frente a “AG-GG”, en los resultados obtenidos en dos de las subescalas del “Test de Aprendizaje Verbal de Rey”, concretamente en Memoria verbal a corto plazo ($p=0,036$) y Memoria verbal a largo plazo ($p=0,028$); así como en la escala de “Vocabulario” ($p=0,003$). En los tres casos, los sujetos homocigotos para el alelo A obtuvieron peores resultados que los portadores del alelo G (Gráfica 3).

Sin embargo, al realizar el análisis de covarianza introduciendo la puntuación en Vocabulario como medida de inteligencia premórbida, dichas diferencias no alcanzaron el nivel de significación estadística en el caso de las subescalas de memoria verbal a corto plazo ($p=0,197$) y a largo plazo ($0,246$) del Test de Aprendizaje Verbal de Rey.

Por lo tanto, nuestros resultados indican que el genotipo en el SNP **rs3213207** puede influir en la capacidad intelectual premórbida, medida por el subtest de Vocabulario del WAIS-III, de los pacientes con un primer episodio psicótico, de modo que la condición de homocigoto para el alelo A predice un peor rendimiento a este nivel.

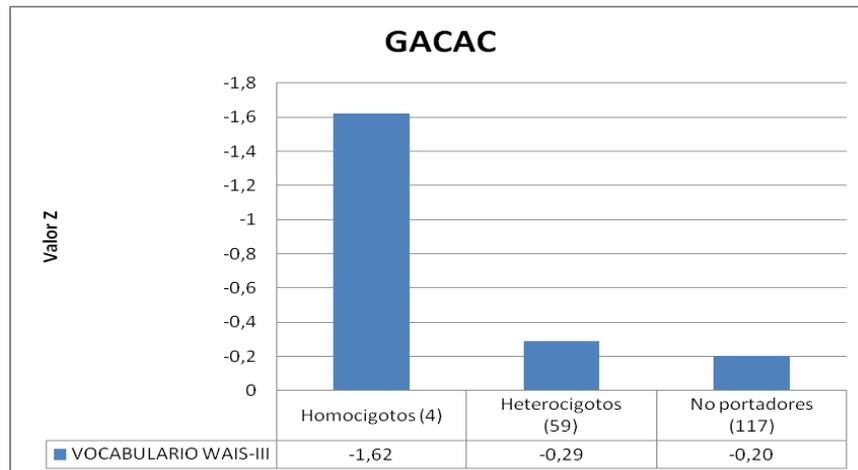


Gráfica 3. Distribución genotípica en el SNP rs3213207 y rendimiento cognitivo.

Por lo tanto podemos considerar que, dado que los genotipos en dos de los SNPs de la disbindina, **rs2619539** y **rs3213207**, se asocian con algunas de las variables cognitivas, esta hipótesis se cumple en nuestra muestra de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva evaluados en el inicio de su enfermedad.

Respecto a los haplotipos, los pacientes homocigotos para el **haplotipo GACAC** presentaron menores puntuaciones en distintas pruebas (indicando peor rendimiento), alcanzándose la significación estadística solamente en la prueba de “Vocabulario” del WAIS-III ($p=0,008$). Las diferencias fueron significativas al comparar las puntuaciones obtenidas por los pacientes homocigotos y heterocigotos ($p=0,004$), así como entre los homocigotos y los sujetos no portadores del haplotipo ($p=0,002$), no así entre

heterocigotos y no portadores ($p=0,63$). Sin embargo, se debe tener en cuenta que en esta muestra solo había 4 pacientes homocigotos para este haplotipo, no pudiéndose descartar que se trate de un resultado falso positivo. (Gráfica 4)



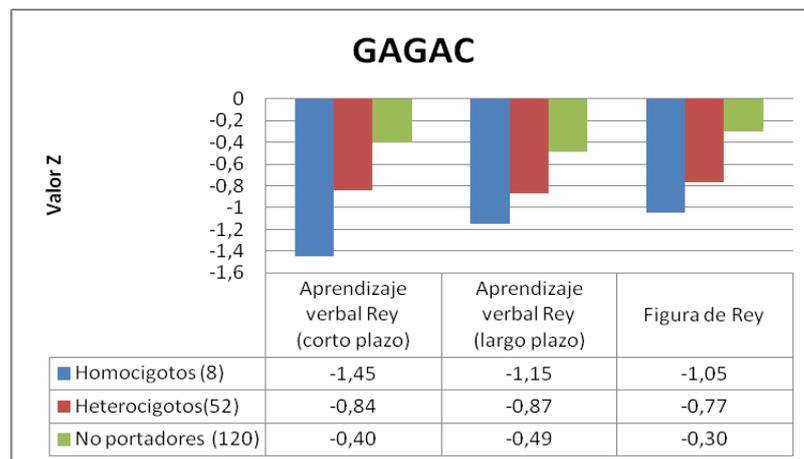
Gráfica 4. Distribución del haplotipo GACAC y rendimiento en el test de Vocabulario WAIS-

III.

Los homocigotos para el **haplotipo GAGAC**, presentaron puntuaciones más bajas en distintas pruebas, alcanzándose la significación estadística en el caso del “Test de Aprendizaje Verbal de Rey”, tanto en la memoria a corto plazo ($p=0,003$), como en la de largo plazo ($p=0,02$); así como en la “Figura Compleja de Rey”, nuestra medida de memoria visual ($p=0,002$). Respecto a la primera de las prueba mencionadas, en la memoria verbal a corto plazo, las diferencias se detectaron tanto entre heterocigotos y no portadores ($0,012$), como entre homocigotos y no portadores ($p=0,007$), no así entre los homocigotos y heterocigotos. En la memoria verbal a largo plazo, las diferencias fueron significativas entre los heterocigotos y los no portadores ($p=0,035$), no así entre los homocigotos y no portadores, o entre homocigotos y heterocigotos. En la prueba de la Figura Compleja de Rey, también se detectaron diferencias entre homocigotos y no portadores ($p=0,032$), así como entre heterocigotos y no portadores ($p=0,002$), tampoco

se encontraron diferencias significativas entre los homocigotos y heterocigotos ($p=0,133$). Al igual que con el anterior haplotipo, no podemos descartar que los resultados se deban al pequeño tamaño muestral, sobre todo en cuanto a los sujetos considerados homocigotos (Gráfica 5).

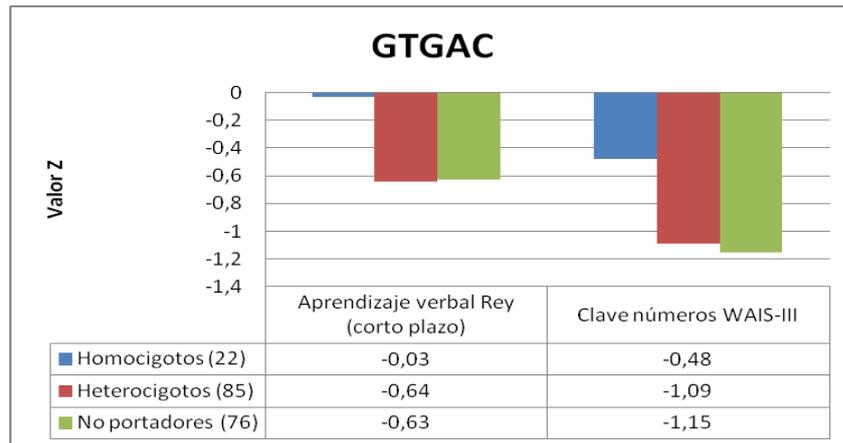
Las diferencias mantuvieron su significación estadística en el análisis de covarianza posterior, introduciendo como covariable la puntuación en el test de Vocabulario: memoria verbal a corto plazo ($p=0,001$), memoria verbal a largo plazo ($p=0,001$), así como en la Figura Compleja de Rey ($p=0,002$).



Gráfica 5. Distribución del haplotipo GAGAC y rendimiento cognitivo.

Respecto al **haplotipo GTGAC**, los pacientes homocigotos presentaron mayores puntuaciones en distintas pruebas, si bien estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso de la subprueba memoria verbal a corto plazo del “Test de Aprendizaje Verbal de Rey” ($p=0,03$), y en la prueba “Clave de Números” del WAIS-III ($p=0,03$) (Gráfica 6). En ambas pruebas las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar homocigotos con heterocigotos o no portadores, no así entre heterocigotos y no portadores. Estas diferencias, sin embargo, no alcanzaron la

significación estadística al realizar el análisis de covarianza posterior, Test de Aprendizaje Verbal de Rey (p=0,138) y Prueba Clave de Números WAIS-III (p=0,07). Por lo tanto, se detectó una posible influencia de este haplotipo en la memoria verbal a corto plazo y en la velocidad de procesamiento, que sin embargo no alcanzó significación estadística al introducir la variable de inteligencia premórbida.



Gráfica 6. Distribución del haplotipo GTCAC y rendimiento cognitivo.

Por lo tanto, y a modo de resumen, al valorar la relación entre los haplotipos formados por los cinco SNPs del gen de la disbindina y rendimiento cognitivo en nuestra muestra de primeros episodios psicóticos, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes casos: haplotipo **GACAC** y capacidad intelectual premórbida; haplotipo **GAGAC** y memoria verbal a corto y largo plazo, así como memoria visual; y una tendencia hacia la significación entre el haplotipo **GTGAC** y memoria verbal a corto plazo y velocidad de procesamiento.

Es importante señalar que, en el caso de la **memoria verbal**, se detectaron diferencias significativas en la distribución del haplotipo GAGAC, y si bien se pierden tras covariar por la capacidad intelectual premórbida, también con el haplotipo GTGAC y el SNP rs3213207. Finalmente, respecto a la **capacidad intelectual premórbida**, se

encontraron diferencias significativas tanto en el caso del SNP rs2619539 y del rs3213207, como en el del haplotipo GACAC.

En conclusión, con los resultados obtenidos podemos verificar que, al menos en nuestra muestra de pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva, los SNPs **rs2619539** y **rs3213207** y los haplotipos **GACAC** y **GAGAC**, influyen en determinados aspectos del rendimiento cognitivo. Es importante señalar en este punto que las asociaciones observadas siguieron un patrón coherente, dado que los sujetos heterocigotos se situaron por lo general en un nivel de rendimiento intermedio entre los dos grupos restantes, lo que otorga mayor validez a nuestros hallazgos.

Al igual que se ha comentado previamente, la comparación con estudios previos se ve dificultada por el tipo de muestra utilizada en éstos, ya que están compuestas predominantemente por pacientes con esquizofrenia con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y mayor tiempo de exposición a fármacos antipsicóticos. En mi conocimiento, el único estudio realizado en sujetos con un primer episodio psicótico, es el realizado por Zinkstok et cols, en 2007, en el que se detectaba una asociación del SNP rs760761 con cociente intelectual en primeros episodios psicóticos, hermanos sanos y sujetos control (Zinkstok, de Wilde et al. 2007).

Igualmente en estudios previos, el SNP rs2619528, fue relacionado con la función a nivel prefrontal (Fallgatter, Ehlis et al.) y funciones ejecutivas (Luciano, Miyajima et al. 2009), o el haplotipo formado por los SNPs rs3213207-rs2619529-rs2619528 se encontró asociado con memoria de trabajo (Donohoe, Morris et al. 2007). En este trabajo, no se valora el haplotipo estudiado por Donohoe y cols., pero se encontró una asociación entre el SNP rs2619539 y la memoria de trabajo, aunque no se

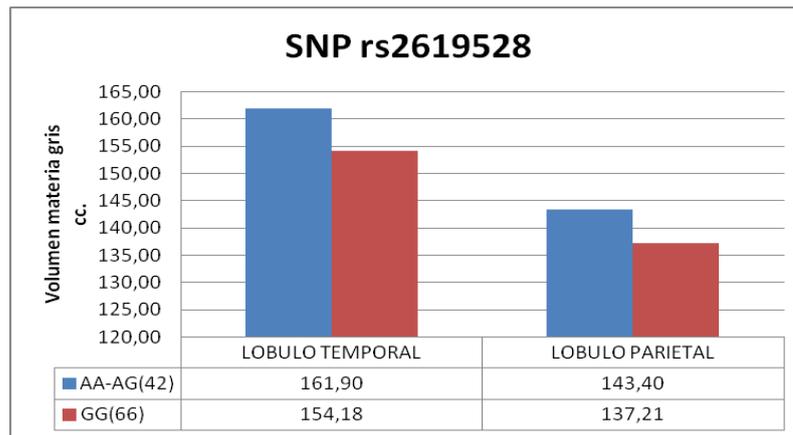
detectó asociación alguna entre el SNP rs2619528 y rendimiento cognitivo.

5.1.4. Hipótesis 4:

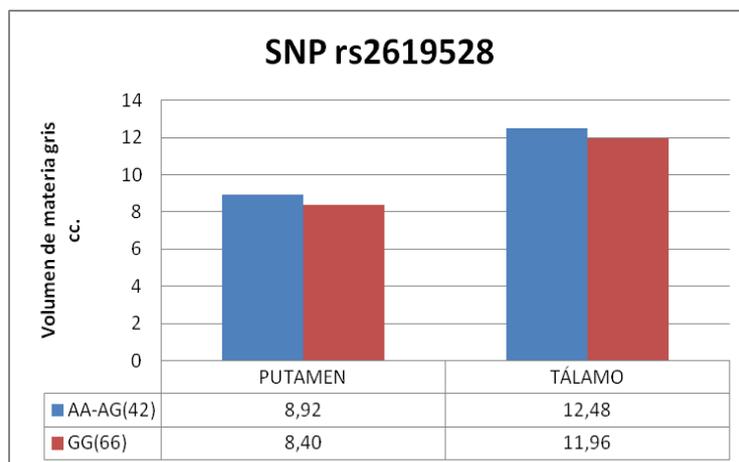
Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán negativamente en la presencia de alteraciones estructurales cerebrales en los pacientes con un primer episodio de psicosis no afectiva al inicio del tratamiento.

En nuestro estudio se detectaron diferencias significativas en las medidas de distintas estructuras cerebrales en función del genotipo de los pacientes en tres de estos cinco SNPs, concretamente rs2619528, rs2619539, rs760761. No se observaron diferencias significativas en el caso de los SNPs restantes o los haplotipos formados por dichos SNPs.

Respecto al SNP **rs2619528**, los pacientes homocigotos para el alelo G (genotipo GG) presentaban un menor volumen de materia gris en las distintas estructuras cerebrales y un mayor volumen de líquido cefalorraquídeo externo y en los ventrículos laterales. Esta relación también se detectó en el grosor de la corteza en las distintas estructuras cerebrales. Sin embargo, estas diferencias únicamente alcanzaron significación estadística en el caso del volumen de sustancia gris en los lóbulos temporales ($p=0,026$) y parietales ($p=0,04$) (Gráfica 7), así como una tendencia hacia la significación estadística en el caso del volumen del tálamo ($p=0,07$) y el putamen ($p=0,06$) (Gráfica 8).



Gráfica 7. Genotipo del SNP rs2619528 y volumen materia gris en el lóbulo temporal y parietal.

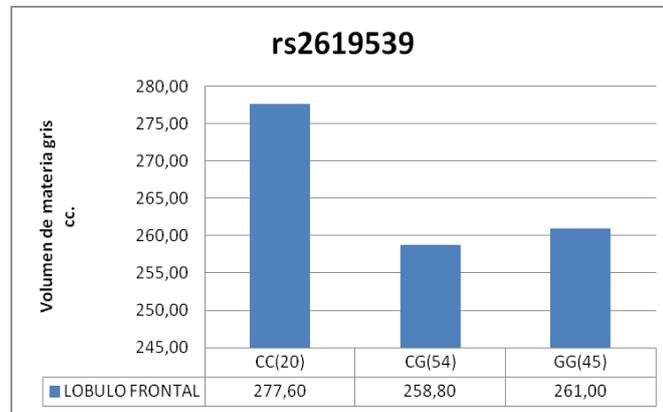


Gráfica 8. Genotipo del SNP rs2619528 y volumen de materia gris del tálamo y putamen.

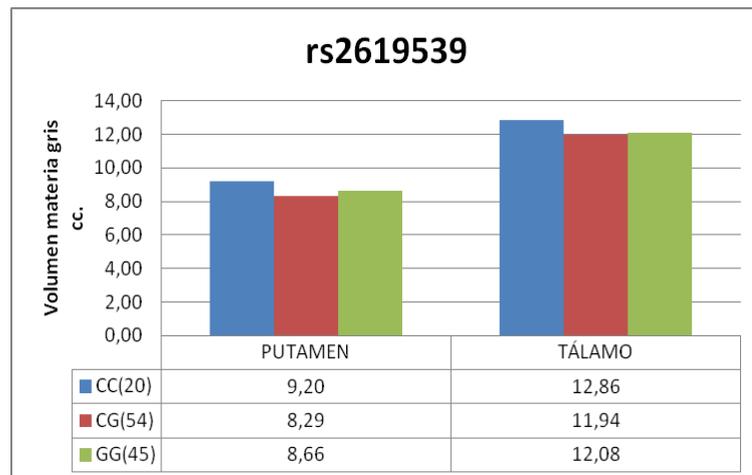
Por lo tanto, estos datos apoyan la influencia de este SNP del gen de la disbindina en los volúmenes de materia gris del lóbulo temporal y parietal, y posiblemente en el tálamo y putamen, siendo el genotipo de riesgo el “GG”.

Respecto al SNP **rs2619539**, los pacientes homocigotos para el alelo C (genotipo CC) presentaban un mayor volumen de materia gris frontal ($p=0,04$) (Gráfica 9), así como de volumen del putamen ($p=0,03$) y tálamo ($p=0,05$) (Gráfica 10). Se detectó una tendencia hacia la significación estadística en el caso del espesor cortical

del lóbulo temporal ($p=0,08$), si bien en este caso eran los sujetos homocigotos para el alelo C los que presentaban un menor espesor cortical, respecto a los heterocigotos u homocigotos para el alelo G.



Gráfica 9. Genotipo del SNP rs2619539 y volumen de materia gris en el lóbulo frontal.

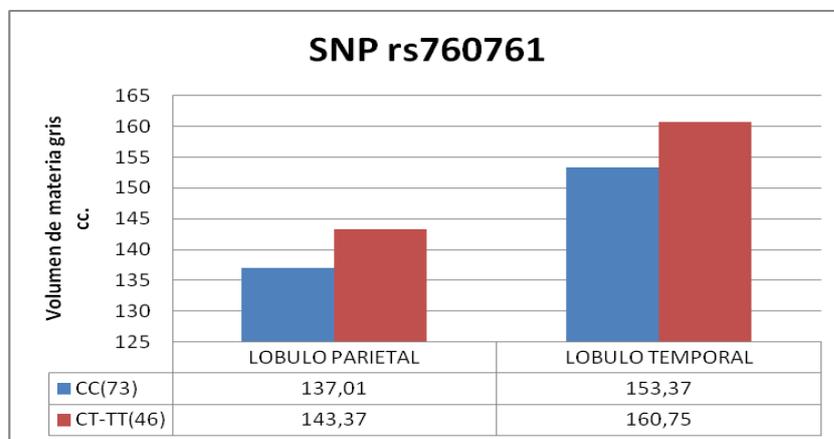


Gráfica 10. Genotipo del SNP rs2619539 y volumen de materia gris en el putamen y el tálamo.

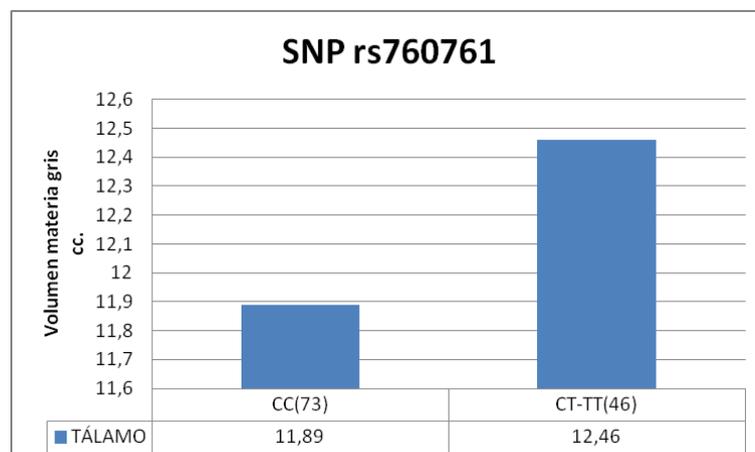
Es importante recordar, que se había detectado una asociación entre el genotipo de este SNP y el rendimiento en memoria de trabajo y capacidad intelectual premórbida, siendo los sujetos homocigotos para el alelo C, que como se ha dicho tenían un mayor volumen de materia gris frontal, los que presentaron unos mejores resultados en las pruebas utilizados para medirlos, Dígitos Inversos y Vocabulario del WAIS-III.

Respecto a los SNPs **rs2619538** y **rs3213207**, no se detectaron diferencias entre los genotipos de estos SNPs y las estructuras cerebrales antes comentadas, así como tampoco respecto a los grosores de corteza cerebral.

Finalmente, respecto al SNP **rs760761**, los pacientes homocigotos para el alelo C (genotipo CC) presentaban menores volúmenes de materia gris en el lóbulo temporal ($p=0,05$), parietal ($p=0,06$) (Gráfica 11) y el tálamo ($p=0,06$) (Gráfica 12), detectándose una tendencia a la significación estadística.



Gráfica 11. Genotipo del SNP rs760761 y volumen de materia gris en el lóbulo temporal y parietal.



Gráfica 12. Genotipo del SNP rs760761 y volumen de materia gris en el tálamo.

Respecto al estudio con haplotipos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de estos haplotipos.

Por lo tanto, como resumen de los hallazgos a este nivel, se detecta que los genotipos del SNP **rs760761** presentan diferencias en los volúmenes de materia gris del lóbulo temporal, siendo el genotipo de riesgo el CC; en el caso del SNP **rs2619528**, en el lóbulo temporal y parietal, siendo el genotipo de riesgo, el genotipo GG y finalmente, en el caso del SNP **rs2619539**, las diferencias se evidencian en el lóbulo frontal, putamen y tálamo, siendo el genotipo de protector el CC.

Respecto a los estudios publicados acerca de la asociación entre variantes en el gen de la disbindina y alteraciones estructurales cerebrales en sujetos con esquizofrenia, ya se ha comentado en la introducción que éstos no son muy numerosos. El haplotipo CAT formado por los SNPs: rs2619539, rs3213207, rs2619538, se ha visto asociado con una disminución de la materia gris a nivel prefrontal en sujetos con esquizofrenia (Donohoe, Frodl et al.), mientras que en sujetos sanos se ha relacionado con un aumento del grosor cortical orbitofrontal (Cerasa, Quattrone et al.). Nuestro estudio no valora este haplotipo, si bien observa una asociación del SNPs rs2619539, uno de los polimorfismos incluidos en el mencionado haplotipo, con el volumen de materia gris de la región frontal, replicando parcialmente estos hallazgos. Como se ha comentado previamente, las diferencias entre las muestras de los distintos estudios, puede dificultar la comparación entre ellos. Por otro lado, el número reducido de estudios al respecto aconseja la realización de estudios sobre las distintas variantes en el gen de la disbindina y las alteraciones estructurales en sujetos con esquizofrenia.

Como ya se ha comentado previamente en la introducción, en el lóbulo frontal se han encontrado anomalías en el 60 % de los estudios realizados. Así determinados autores (Nopoulos, Torres et al. 1995), detectan disminuciones volumétricas del lóbulo frontal, y en estudios sobre volúmenes de sustancia gris frontal, se ha detectado una reducción volumétrica de la sustancia gris frontal bilateral (Ohnuma, Kimura et al. 1997). En un estudio longitudinal realizado por Gur y cols. (Gur, Cowell et al. 1998), en pacientes con un primer episodio psicótico, se observa una reducción volumétrica en el lóbulo frontal, la cual no se observó en pacientes crónicos o en el grupo control. Estas diferencias en la reducción del volumen de esta estructura, en pacientes con un primer episodio respecto a pacientes crónicos también se ha replicado en otros estudios (McCarley, Wible et al. 1999) si bien otros estudios señalan una progresiva atrofia cortical tras cinco años de evolución de la enfermedad (Madsen, Karle et al. 1999).

El lóbulo temporal también parece estar afectado en los sujetos con esquizofrenia, así por ejemplo, en metaanálisis, se ha señalado que en el 61% de los estudios revisados se encontraban reducciones volumétricas en el lóbulo temporal (Shenton, Dickey et al. 2001). Junto a estas disminuciones de volumen, también se han detectado diferencias en el volumen de materia gris a nivel del lóbulo temporal total, en pacientes con esquizofrenia respecto a controles (Sanfilippo, Lafargue et al. 2002). Estructuras de este lóbulo, también se han relacionado con síntomas como los trastornos del pensamiento y la sensoropercepción auditiva (Barta, Pearlson et al. 1990; Shenton, Kikinis et al. 1992), incluso el volumen de materia gris de esta estructura se ha relacionado con el pronóstico de pacientes con esquizofrenia (Milev, Ho et al. 2003).

Respecto al lóbulo parietal, éste ha sido poco estudiado en la esquizofrenia. La posible importancia del lóbulo parietal en la esquizofrenia se ha visto apoyada porque

diferentes patologías como la epilepsia focal de este lóbulo o el síndrome velocardiofacial con alteraciones en la materia blanca de esta estructura, presentan síntomas propios de la esquizofrenia (Salanova, Andermann et al. 1995; Barnea-Goraly, Menon et al. 2003). Como se ha comentado previamente, se han detectado alteraciones en el lóbulo parietal en estudios realizados en sujetos con esquizofrenia, no solo en el volumen de éste, si no también en los volúmenes de materia gris (Shapleske, Rossell et al. 2002). Igualmente, en sujetos con un primer episodio psicótico, diversos estudios han detectado una disminución en el espesor de la corteza de las regiones frontal y parietal (Sun, Wang et al. 2003). Además, las reducciones del volumen de materia gris a nivel prefrontal y temporo-parietal, se ha observado estaban correlacionadas con la función cognitiva en primeros episodios, indicando esto la importancia clínica de estas alteraciones (Minatogawa-Chang, Schaufelberger et al. 2009; Rowland, Spieker et al. 2009), así como con el pronóstico de la enfermedad (Borgwardt, Picchioni et al.).

Como ya se ha comentado en la introducción, se han detectado disminuciones del volumen talámico ya desde las primeras etapas de la enfermedad (Ettinger, Chitnis et al. 2001; Gilbert, Rosenberg et al. 2001), y en hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia (Staal, Hulshoff Pol et al. 2000). Respecto al putamen, menos estudios han señalado alteraciones en éste, centrándose más el interés en otro de los ganglios de la base como el núcleo caudado. Sin embargo, los volúmenes tanto del tálamo como del putamen se han relacionado con la gravedad de síntomas positivos, y en el caso del tálamo con una edad de debut de la psicosis más temprana, un peor funcionamiento cognitivo y una mayor sintomatología negativa (Crespo-Facorro, Roiz-Santianez et al. 2007).

Por lo tanto, estas estructuras en las que se detecta una asociación con las variantes genéticas de la disbindina, se han encontrado alteradas en la esquizofrenia.

En conclusión, se detecta la influencia de las variantes genéticas de los SNPs rs2619528, rs2619539 y rs760761, en determinadas áreas cerebrales que previamente han sido implicadas en la esquizofrenia.

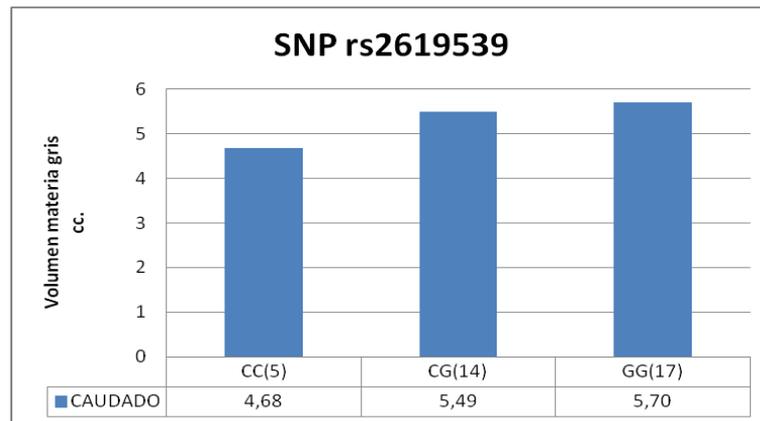
5.1.5. Hipótesis 5:

Variaciones en SNPs del gen de la disbindina y en sus combinaciones haplotípicas influirán negativamente en la presencia de alteraciones estructurales cerebrales en sujetos sanos.

Como se comentó previamente no es posible valorar la relación entre las variantes genéticas del SNP **rs2619528** y estas estructuras cerebrales en sujetos sanos dado el tamaño muestral (20 homocigotos para el alelo G, 1 heterocigotos AG), por lo que no se pueden corroborar las relaciones detectadas en sujetos con esquizofrenia en población sana.

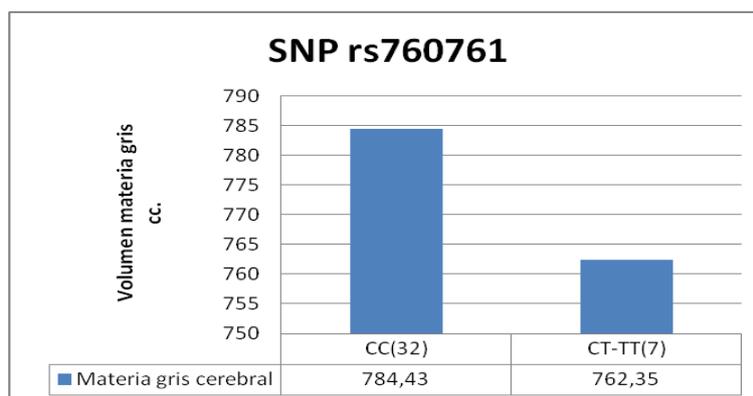
Se encontraron diferencias significativas entre los sujetos sanos portadores de distintos genotipos únicamente en el caso de los SNPs **rs760761** y **rs2619539**.

En el caso del SNP **rs2619539**, se detectaron diferencias significativas en el volumen del núcleo caudado ($p=0,04$), siendo en este caso los sujetos homocigotos para el alelo G los que presentaron un mayor volumen en esta estructura (Gráfica 13). Como se ha comentado previamente, en el caso de los pacientes se observaron diferencias significativas en el caso del lóbulo frontal, tálamo y putamen, sin embargo, presentaban mayores volúmenes de estas estructuras los sujetos homocigotos CC.

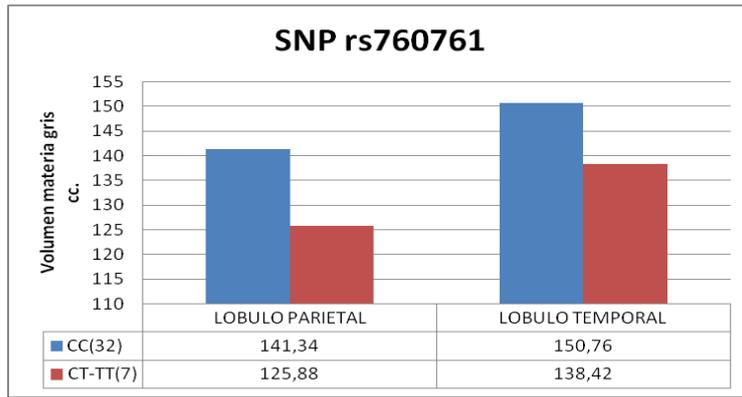


Gráfica 13. Genotipos del SNP rs2619539 y volumen de materia gris del nucleo caudado en sujetos sanos.

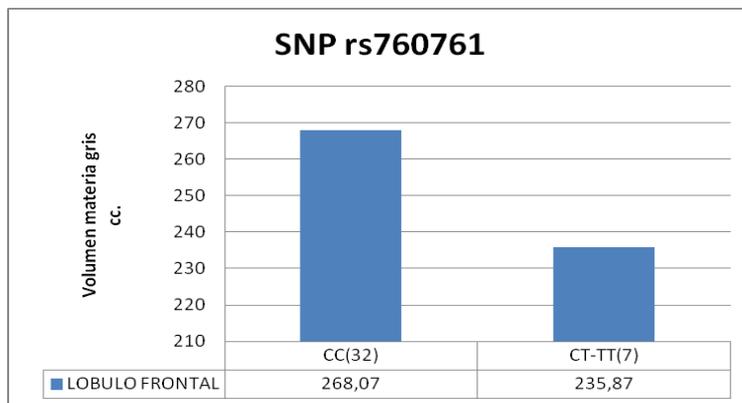
Se evidenciaron diferencias significativas entre las variantes genéticas del SNP **rs760761** y la materia gris cerebral total ($p=0,03$) (Gráfica 14), la del lóbulo parietal ($p=0,01$) (Gráfica 15), lóbulo frontal ($p=0,04$) (Gráfica 16), núcleo caudado ($p=0,04$), así como con el volumen de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales ($p=0,01$) (Gráfica 17). Se observó también una tendencia a la significación estadística en el caso del volumen de materia gris del lóbulo temporal ($p=0,09$) (Gráfica 15). En todas estas estructuras los homocigotos CC, presentaban mayores volúmenes.



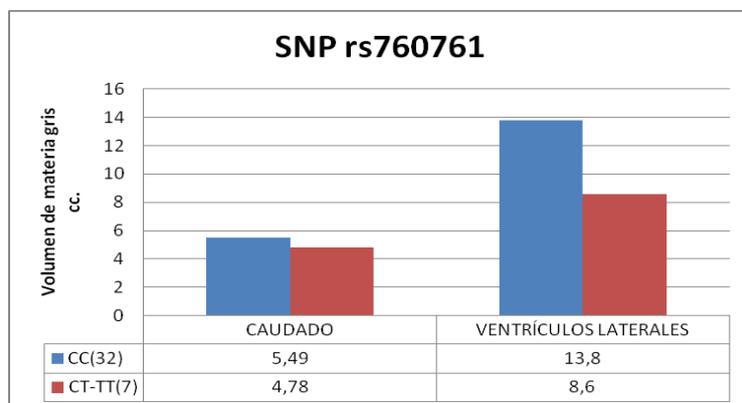
Gráfica 14. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris cerebral total en sujetos sanos.



Gráfica 15. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del lóbulo parietal y temporal en sujetos sanos.



Gráfica 16. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del lóbulo frontal en sujetos sanos.



Gráfica 17. Genotipos del SNP rs760761 y volumen de materia gris del núcleo caudado y ventrículos laterales en sujetos sanos.

Por lo tanto, se detectó que los genotipos del SNP **rs760761** mostraban diferencias significativas en los volúmenes de materia gris total, volumen de materia gris del lóbulo parietal, frontal, del núcleo caudado o en los volúmenes de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales. Se detectó también una tendencia a la significación estadística en el caso de la materia gris del lóbulo temporal. El genotipo protector fue el de los homocigotos para el alelo C para el SNP rs760761.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en pacientes, se observó que los genotipos del SNP rs760761 presentan diferencias en los volúmenes de materia gris de las distintas estructuras estudiadas, así como en los grosores de corteza medidos. Las diferencias eran significativas en el caso del lóbulo parietal, temporal y tálamo en los sujetos con esquizofrenia, mientras que en sujetos sanos estas diferencias eran significativas en el caso del volumen de materia gris total, del lóbulo parietal, frontal, núcleo caudado, así como en el volumen de líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales. En los sujetos sanos no se detectaron diferencias significativas respecto al volumen de materia gris del lóbulo temporal, si bien se detectó una tendencia a la significación estadística. Se evidenció por lo tanto, que las variantes genéticas de este SNP rs760761 pueden influir en las estructuras cerebrales tanto de pacientes como de individuos sanos, aunque los resultados fueron un tanto contradictorios en la dirección de esta relación. En el caso de los pacientes con esquizofrenia, los homocigotos CC presentaban menores volúmenes en las áreas estudiadas, alcanzando la significación estadística en las estructuras antes comentadas, mientras que en los pacientes la relación que se detectó era inversa, los homocigotos CC presentaban mayores volúmenes de materia gris o grosor cortical. Como se ha comentado previamente, esta relación también se detectó en el SNP rs2619539, presentando los sujetos sanos homocigotos

Al valorar el haplotipo **GAGAC**, se encontraron diferencias significativas entre las variantes genéticas de este haplotipo respecto al volumen de materia gris y blanca cerebral total, materia cerebral total, materia gris del lóbulo occipital, parietal, temporal y en el tálamo. En estas estructuras, los sujetos homocigotos presentaban mayores volúmenes. Estas diferencias también se detectaron en el caso del grosor cortical occipital, parietal y temporal. Sin embargo, estos resultados pueden considerarse poco representativos, al estar formado el grupo de homocigotos para este haplotipo, por un solo sujeto sano. En la muestra de pacientes analizada, como se ha comentado previamente, los homocigotos, presentaban un mayor volumen de estas estructuras, así como un mayor grosor cortical.

Respecto al haplotipo **GTGAC**, se observó una tendencia a la significación estadística en el caso del núcleo caudado ($p=0,08$), observándose que los sujetos heterocigotos presentaban un mayor volumen. Como se ha comentado previamente, en el caso de la muestra de sujetos con un primer episodio psicótico eran los sujetos no portadores los que presentaban unos mayores volúmenes de sustancia gris.

En conclusión, si bien se detectan posibles relaciones entre variantes genéticas de la disbindina con estructuras cerebrales de sujetos sanos, sólo el SNP **rs760761** y el SNP **rs2619539**, cumplen esta hipótesis. En este primero SNP, **rs760761**, los sujetos sanos homocigotos CC presentan mayores volúmenes de materia gris total, de materia gris en lóbulo parietal, frontal, núcleo caudado y volumen de ventrículos laterales, si bien los pacientes presentan menores volúmenes de materia gris en lóbulo parietal, temporal y en el tálamo. En el caso del SNP **rs2619539**, los sujetos sanos homocigotos GG presentan mayor volumen de núcleo caudado, detectándose la relación inversa en el caso de los pacientes. Igualmente, los sujetos homocigotos portadores del haplotipo

GACAC presentaban mayores volúmenes del núcleo caudado, encontrándose también la relación inversa en los pacientes. Por lo tanto, detectamos que las variantes genéticas de este SNP se comportan de forma contraria en el caso de los pacientes y los controles.

Este tipo de relación también ha sido señalada en estudios previos, como se ha recogido en la introducción. Así, un estudio analizó el haplotipo de riesgo CAT formado por los SNPs: rs2619539, rs3213207, y rs2619538 de la disbindina, detectando que los sujetos sanos portadores de este haplotipo, en contra de lo esperado, presentaban un mayor grosor de la corteza orbitofrontal medial (Cerasa, Quattrone et al.). Otros autores también detectan esta relación inversa entre sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, como Narr y cols., que encuentran una disminución del grosor de la corteza cerebral y especialmente de la corteza temporal en los pacientes portadores del alelo de riesgo del SNP rs1018381, y un aumento de grosor en controles (Narr, Szeszko et al. 2009). También sucede esto en el caso de Fallgatter, mostrando los pacientes portadores del alelo de riesgo del SNP rs2619528 una hipofunción del área prefrontal, mientras que los sujetos sanos mostraban una hiperactivación (Fallgatter, Ehlis et al.).

Entre las teorías que se han propuesto, figuran el efecto protector del aumento de grosor en los controles (Narr, Szeszko et al. 2009) o una relación de U invertida entre el tono glutamatérgico, regulado por la expresión de la disbindina y el funcionamiento cognitivo prefrontal (Fallgatter, Herrmann et al. 2006). Cerasa y cols. plantean que el aumento o disminución de la expresión de la disbindina puede estar relacionado con otras vías biológicas, como por ejemplo efecto de epístasis entre el gen de la disbindina y factores neurotróficos (Cerasa, Quattrone et al.). Señalan que se ha observado que la disbindina aumentaría la exocitosis glutamatérgica aumentando la regulación a la alta de moléculas de la maquinaria presináptica como SNAP25 (Numakawa, Yagasaki et al.

2004) y que igualmente, estudios realizados in vitro, han demostrado también que el BDNF aumenta la expresión de dicha molécula, SNAP25, en neuronas cultivadas (Feng, Wang et al. 1999; Yee, Jones et al. 2003).

Por lo tanto, nuestros resultados aunque pudieran parecer contradictorios, apoyan la relación detectada por las variantes genéticas de la disbindina en estudios previos.

En conclusión, los SNP rs760761 y rs2619539 influyen en estructuras cerebrales tanto en sujetos con esquizofrenia como en individuos sanos, mientras que el haplotipo GACAC lo hace solo en sujetos sanos, si bien la relación observada entre las variantes genéticas en ambos casos es inversa.

5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este trabajo se trata de un estudio transversal en el que se valora la influencia de las variantes del gen de la disbindina con las variables clínicas y biológicas, en el momento del inicio del tratamiento en pacientes con un primer episodio psicótico no afectivo. Este tipo de estudios no nos permiten conocer el papel de la disbindina en la evolución de las variables medidas y ver como influye este gen en el pronóstico de esta patología.

En este estudio se valora la relación de las variantes genéticas de 5 SNPs en el gen de la disbindina que han sido asociados en estudios previos, bien con vulnerabilidad hacia la esquizofrenia, o con distintos fenotipos clínicos relacionados con esta. Si bien es cierto, que otros SNPs como por ejemplo el rs1018381, o haplotipos como el CTCTAC (Burdick, Lencz et al. 2006; DeRosse, Funke et al. 2006; Burdick, Goldberg et al. 2007), no han sido analizados en este estudio, hemos tratado de incluir varios de los más contrastadamente asociados con esta patología.

Si bien para el análisis inicial acerca de la posible asociación entre estos SNPs y riesgo de psicosis, el tamaño muestral, compuesto por 433 pacientes y 831 voluntarios sanos, puede considerarse aceptable sobre todo teniendo en cuenta que se trata de primeros episodios; para los análisis posteriores, en la que se valora sintomatología, cognición y neuroimagen, el tamaño muestral es sensiblemente inferior, pudiendo resultar insuficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Igualmente, la muestra de sujetos sanos es de tamaño reducido, pudiendo no tener un tamaño suficiente para detectar diferencias significativas entre las variantes genéticas de los SNPs y las distintas estructuras cerebrales.

Es de señalar, sin embargo, que el hecho de que este estudio se haya realizado en una muestra de primeros episodios psicóticos no afectivos, ha ayudado a minimizar el papel de otros posibles factores de confusión, como efectos relacionados con la evolución de la enfermedad o los posibles efectos del tratamiento farmacológico, pudiendo influir éstos en las puntuaciones obtenidas en sintomatología negativa o en los distintos test cognitivos o incluso en las estructuras cerebrales estudiadas. El estudio de este tipo de paciente nos acerca más a conocer la relación real de las variantes genéticas de la disbindina en la esquizofrenia así como en los distintos aspectos de esta.

6. **RESUMEN DE HALLAZGOS**

RESUMEN DE HALLAZGOS

1. No se detectó una asociación significativa entre las variantes genéticas de los SNPs y haplotipos estudiados y psicosis.

2. Los pacientes homocigotos para el alelo G del SNP **rs2619539** obtuvieron peores resultados en distintas pruebas cognitivas, siendo las diferencias detectadas respecto a los homocigotos para el alelo C y los heterocigotos significativas en el caso de las siguientes pruebas: Vocabulario-WAIS-III, Dígitos Inversos-WAIS-III y TMT-B. Sin embargo, al realizar el análisis de covarianza posterior, estas diferencias solo fueron significativas en el caso de la prueba Dígitos Inversos ($p=0,04$). Por lo tanto, se evidenció una asociación entre este SNP y tanto la capacidad intelectual premórbida como la memoria de trabajo de los pacientes con un primer episodio de psicosis.

3. Los pacientes homocigotos para el alelo A del SNP **rs321320** obtuvieron peores puntuaciones en distintas pruebas cognitivas, detectándose diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros genotipos, en el caso de la prueba de Vocabulario-WAIS-III y la prueba de Aprendizaje Verbal de Rey, tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, tras realizar el análisis de covarianza con el cociente intelectual, las diferencias observadas respecto a la memoria verbal no alcanzaron la significación estadística. Por lo tanto, se evidencia una asociación entre este SNP y la capacidad intelectual premórbida.

4. Los sujetos homocigotos para el haplotipo **GACAC**, presentaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos en la prueba de Vocabulario-

WAIS-III. Se detectó una asociación entre este haplotipo y la capacidad intelectual premórbida.

5. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos portadores (homocigotos y heterocigotos) y los no portadores del haplotipo **GAGAC** en los resultados obtenidos en las pruebas: Test de Aprendizaje Verbal de Rey (corto plazo y largo plazo) y Figura de Rey. Estas diferencias observadas, se mantuvieron tras covariar con el cociente intelectual premórbido. Por lo tanto, se detectó una asociación entre este haplotipo y la memoria verbal a corto y largo plazo y la memoria visual.

6. Se encontraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos por los sujetos homocigotos para el haplotipo **GTGAC** y los heterocigotos y pacientes no portadores en las pruebas Test de Aprendizaje verbal de Rey a corto plazo, y Clave de Números del WAIS-III. Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística tras realizar el análisis de covarianza. Por lo que se evidenció una posible asociación, entre este haplotipo y la memoria verbal y velocidad de procesamiento.

7. Los pacientes homocigotos GG del SNP **rs2619528** presentaron un menor volumen de materia gris del lóbulo parietal, temporal, tálamo y putamen. No se pudo contrastar estos resultados con los de los sujetos sanos.

8. Los pacientes homocigotos CC del SNP **rs2619539** presentaron mayor volumen de materia gris del lóbulo frontal, así como mayor volumen de putamen y tálamo.

9. Los sujetos sanos homocigotos para el alelo G del SNP **rs2619539**, presentaron un mayor volumen del núcleo caudado. Si bien no se detectaron diferencias significativas

en el caso de los pacientes, los pacientes homocigotos presentan un menor volumen de esta estructura.

10. Este SNP, **rs2619539**, también se encontró asociado con dominios cognitivos como el cociente intelectual premórbido o la memoria de trabajo, en este caso los pacientes homocigotos presentaban unos mejores resultados, siendo estos sujetos los que presentaban mayor volumen de materia gris del lóbulo frontal.

10. Los pacientes homocigotos CC del SNP **rs760761** presentaban un menor volumen de materia gris del lóbulo parietal, temporal y del tálamo.

11. Los sujetos sanos homocigotos para el alelo C del SNP **rs760761**, presentaron mayores volúmenes de materia gris cerebral total, parietal, frontal y del núcleo caudado, así como un mayor volumen de líquido cefalorraquídeo.

12. La relación observada entre este SNP **rs760761** y estas estructuras cerebrales fue inversa en pacientes y controles, es decir, mientras los sujetos sanos homocigotos presentaban unos mayores volúmenes, en el caso de los sujetos homocigotos para este alelo, presentaban menores volúmenes.

13. Los sujetos sanos no portadores del haplotipo **GACAC**, presentaron un mayor volumen del núcleo caudado. Igualmente, aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes, en este grupo, eran los homocigotos los que presentaban un mayor volumen.

14. Por lo tanto, en los 2 SNP, rs2619539 y rs760761, así como en el haplotipo GACAC, en que se evidenciaron diferencias significativas en el volumen entre pacientes y sujetos sanos, la relación fue inversa.

7. CONCLUSIONES

En este estudio se detecta que:

1. Variantes genéticas del disbindina, tanto de SNPs como de haplotipos, pueden influir en determinados dominios cognitivos en sujetos con un primer episodio psicótico.
2. Igualmente, se observa que estas variantes pueden influir en el volumen de determinadas estructuras cerebrales tanto en pacientes con un primer episodio psicótico como en sujetos sanos, siendo la relación detectada en este estudio inversa.

8. **BIBLIOGRAFIA**

BIBLIOGRAFIA

- Adams, M. E., N. Kramarcy, et al. (2000). "Absence of alpha-syntrophin leads to structurally aberrant neuromuscular synapses deficient in utrophin." J Cell Biol **150**(6): 1385-98.
- Addington, J., B. L. Brooks, et al. (2003). "Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation." Schizophr Res **62**(1-2): 59-64.
- Aleman, A., R. Hijman, et al. (1999). "Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis." Am J Psychiatry **156**(9): 1358-66.
- Aleman, A. and R. S. Kahn (2005). "Strange feelings: do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia?" Prog Neurobiol **77**(5): 283-98.
- Alfimova, M. V., M. V. Monakhov, et al. "Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and Dysbindin (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in Schizophrenia." Neurosci Behav Physiol **40**(8): 934-40.
- Allen, N. C., S. Bagade, et al. (2008). "Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database." Nat Genet **40**(7): 827-34.
- Ando, J., Y. Ono, et al. (2001). "Genetic structure of spatial and verbal working memory." Behav Genet **31**(6): 615-24.
- Andreasen, N. C. (1982). "Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability." Arch Gen Psychiatry **39**(7): 784-8.
- Andreasen, N. C. (1997). "Improvement of negative symptoms: Concepts, definition and assessment." Int Clin Psychopharmacol **12 Suppl 2**: S7-10.
- Andreasen, N. C. and H. S. Akiskal (1983). "The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: a critical reevaluation." Psychiatr Clin North Am **6**(1): 41-54.
- Andreasen, N. C., S. Arndt, et al. (1994). "Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging." Science **266**(5183): 294-8.
- Andreasen, N. C., G. Cohen, et al. (1992). "Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **4**(2): 125-33.
- Andreasen, N. C., J. C. Ehrhardt, et al. (1990). "Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities." Arch Gen Psychiatry **47**(1): 35-44.
- Andreasen, N. C., M. Flaum, et al. (1992). "The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology." Arch Gen Psychiatry **49**(8): 615-23.
- Andreasen, N. C., M. Flaum, et al. (1990). "Positive and negative symptoms in schizophrenia. A critical reappraisal." Arch Gen Psychiatry **47**(7): 615-21.
- Andreasen, N. C. and S. Olsen (1982). "Negative v positive schizophrenia. Definition and validation." Arch Gen Psychiatry **39**(7): 789-94.
- Andreou, D., P. Saetre, et al. "Dystrobrevin-binding protein 1 gene (DTNBP1) variants associated with cerebrospinal fluid homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations in healthy volunteers." Eur Neuropsychopharmacol **21**(9): 700-4.

- Appels, M. C., M. M. Sitskoorn, et al. (2003). "Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients." Schizophr Res **63**(3): 285-93.
- Arciniegas, D., D. C. Rojas, et al. (1999). "The thalamus and the schizophrenia phenotype: failure to replicate reduced volume." Biol Psychiatry **45**(10): 1329-35.
- Arndt, S., N. C. Andreasen, et al. (1995). "A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change." Arch Gen Psychiatry **52**(5): 352-60.
- Auerbach, J. G., S. Hans, et al. (1993). "Neurobehavioral functioning and social behavior of children at risk for schizophrenia." Isr J Psychiatry Relat Sci **30**(1): 40-9.
- Barch, D. M., C. S. Carter, et al. (2001). "Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **58**(3): 280-8.
- Barch, D. M., C. S. Carter, et al. (2004). "Factors influencing Stroop performance in schizophrenia." Neuropsychology **18**(3): 477-84.
- Barnea-Goraly, N., V. Menon, et al. (2003). "Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study." Am J Psychiatry **160**(10): 1863-9.
- Barnett, J. H., L. Scoriels, et al. (2008). "Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism." Biol Psychiatry **64**(2): 137-44.
- Barta, P. E., G. D. Pearlson, et al. (1997). "Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities." Am J Psychiatry **154**(5): 661-7.
- Barta, P. E., G. D. Pearlson, et al. (1990). "Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia." Am J Psychiatry **147**(11): 1457-62.
- Bartley, A. J., D. W. Jones, et al. (1993). "Sylvian fissure asymmetries in monozygotic twins: a test of laterality in schizophrenia." Biol Psychiatry **34**(12): 853-63.
- Becker, T., K. Elmer, et al. (1990). "MRI findings in medial temporal lobe structures in schizophrenia." Eur Neuropsychopharmacol **1**(1): 83-6.
- Benson, M. A., S. E. Newey, et al. (2001). "Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain." J Biol Chem **276**(26): 24232-41.
- Bergen, S. E., A. H. Fanous, et al. "No association of dysbindin with symptom factors of schizophrenia in an Irish case-control sample." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **153B**(2): 700-5.
- Bhardwaj, S. K., M. Baharnoori, et al. (2009). "Behavioral characterization of dysbindin-1 deficient sandy mice." Behav Brain Res **197**(2): 435-41.
- Bilder, R. M. (1997). "Neurocognitive impairment in schizophrenia and how it affects treatment options." Can J Psychiatry **42**(3): 255-64.
- Bilder, R. M., R. S. Goldman, et al. (2000). "Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates." Am J Psychiatry **157**(4): 549-59.
- Bilder, R. M., S. Mukherjee, et al. (1985). "Symptomatic and neuropsychological components of defect states." Schizophr Bull **11**(3): 409-19.
- Bilder, R. M., H. Wu, et al. (1994). "Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia." Am J Psychiatry **151**(10): 1437-47.

- Blake, D. J. and S. Kroger (2000). "The neurobiology of duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle?" *Trends Neurosci* **23**(3): 92-9.
- Blank, M., D. J. Blake, et al. (2002). "Molecular diversity of the dystrophin-like protein complex in the developing and adult avian retina." *Neuroscience* **111**(2): 259-73.
- Bogerts, B., P. Falkai, et al. (1990). "Post-mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection." *Schizophr Res* **3**(5-6): 295-301.
- Bonner-Jackson, A., J. G. Csernansky, et al. (2007). "Levels-of-processing effects in first-degree relatives of individuals with schizophrenia." *Biol Psychiatry* **61**(10): 1141-7.
- Borgwardt, S. J., M. M. Picchioni, et al. "Regional gray matter volume in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia." *Biol Psychiatry* **67**(10): 956-64.
- Bowie, C. R., A. Reichenberg, et al. (2008). "Age-associated differences in cognitive performance in older community dwelling schizophrenia patients: differential sensitivity of clinical neuropsychological and experimental information processing tests." *Schizophr Res* **106**(1): 50-8.
- Bray, N. J., A. Preece, et al. (2005). "Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression." *Hum Mol Genet* **14**(14): 1947-54.
- Breier, A., R. W. Buchanan, et al. (1992). "Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures." *Arch Gen Psychiatry* **49**(12): 921-6.
- Brune, M., D. Schaub, et al. "Social skills and behavioral problems in schizophrenia: The role of mental state attribution, neurocognition and clinical symptomatology." *Psychiatry Res.*
- Brunig, I., A. Suter, et al. (2002). "GABAergic terminals are required for postsynaptic clustering of dystrophin but not of GABA(A) receptors and gephyrin." *J Neurosci* **22**(12): 4805-13.
- Burdick, K. E., T. E. Goldberg, et al. (2007). "DTNBP1 genotype influences cognitive decline in schizophrenia." *Schizophr Res* **89**(1-3): 169-72.
- Burdick, K. E., T. Lencz, et al. (2006). "Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability." *Hum Mol Genet* **15**(10): 1563-8.
- Byne, W., M. S. Buchsbaum, et al. (2001). "Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder." *Arch Gen Psychiatry* **58**(2): 133-40.
- Callicott, J. H., M. F. Egan, et al. (2003). "Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia." *Am J Psychiatry* **160**(4): 709-19.
- Cannon, T. D., L. E. Zorrilla, et al. (1994). "Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers." *Arch Gen Psychiatry* **51**(8): 651-61.
- Cardno, A. G., E. J. Marshall, et al. (1999). "Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series." *Arch Gen Psychiatry* **56**(2): 162-8.
- Cerasa, A., A. Quattrone, et al. "Dysbindin C-A-T haplotype is associated with thicker medial orbitofrontal cortex in healthy population." *Neuroimage* **55**(2): 508-13.
- Cirillo, M. A. and L. J. Seidman (2003). "Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms." *Neuropsychol Rev* **13**(2): 43-77.

- Claudepierre, T., C. Dalloz, et al. (2000). "Characterization of the intermolecular associations of the dystrophin-associated glycoprotein complex in retinal Muller glial cells." J Cell Sci **113 Pt 19**: 3409-17.
- Compte, A., N. Brunel, et al. (2000). "Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model." Cereb Cortex **10(9)**: 910-23.
- Cornblatt, B. A., N. J. Risch, et al. (1988). "The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families." Psychiatry Res **26(2)**: 223-38.
- Corvin, A., G. Donohoe, et al. (2008). "A dysbindin risk haplotype associated with less severe manic-type symptoms in psychosis." Neurosci Lett **431(2)**: 146-9.
- Cox, M. M., A. M. Tucker, et al. (2009). "Neurobehavioral abnormalities in the dysbindin-1 mutant, sandy, on a C57BL/6J genetic background." Genes Brain Behav **8(4)**: 390-7.
- Crespo-Facorro, B., L. Barbadillo, et al. (2007). "Neuropsychological functioning and brain structure in schizophrenia." Int Rev Psychiatry **19(4)**: 325-36.
- Crespo-Facorro, B., J. Kim, et al. (2000). "Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients." Schizophr Res **46(1)**: 35-43.
- Crespo-Facorro, B., J. J. Kim, et al. (1999). "Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method." Neuroimage **10(5)**: 500-19.
- Crespo-Facorro, B., S. Paradiso, et al. (2001). "Neural mechanisms of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors." JAMA **286(4)**: 427-35.
- Crespo-Facorro, B., R. Roiz-Santianez, et al. (2007). "Reduced thalamic volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning." Neuroimage **35(4)**: 1613-23.
- Crespo-Facorro, B., R. Roiz-Santianez, et al. (2009). "Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia. A comparative study with patients with schizophreniform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers." Schizophr Res **115(2-3)**: 191-201.
- Crespo-Facorro, B., A. K. Wiser, et al. (2001). "Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study." Hum Brain Mapp **12(4)**: 219-31.
- Crow, T. J. (1980). "Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine." Br J Psychiatry **137**: 383-6.
- Chakos, M. H., J. A. Lieberman, et al. (1995). "Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine." Lancet **345(8947)**: 456-7.
- Chakos, M. H., J. A. Lieberman, et al. (1994). "Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs." Am J Psychiatry **151(10)**: 1430-6.
- Chemerinski, E., P. C. Nopoulos, et al. (2002). "Morphology of the ventral frontal cortex in schizophrenia: relationship with social dysfunction." Biol Psychiatry **52(1)**: 1-8.
- Chen, W. J., C. H. Chang, et al. (2004). "Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a recurrence risk ratio analysis." Biol Psychiatry **55(10)**: 995-1000.

- Chen, W. J., S. K. Liu, et al. (1998). "Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients." Am J Psychiatry **155**(9): 1214-20.
- Chen, X. W., Y. Q. Feng, et al. (2008). "DTNBP1, a schizophrenia susceptibility gene, affects kinetics of transmitter release." J Cell Biol **181**(5): 791-801.
- Daniel, D. G., T. E. Goldberg, et al. (1991). "Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophrenia: a Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls." Biol Psychiatry **30**(9): 887-903.
- Dauphinais, I. D., L. E. DeLisi, et al. (1990). "Reduction in temporal lobe size in siblings with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study." Psychiatry Res **35**(2): 137-47.
- David, A. (1998). "Schizophrenia and intellectual decline." Am J Psychiatry **155**(11): 1634-5; author reply 1636-7.
- Davis, K. L., M. S. Buchsbaum, et al. (1998). "Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia." Biol Psychiatry **43**(11): 783-93.
- De Luca, C. R., S. J. Wood, et al. (2003). "Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan." J Clin Exp Neuropsychol **25**(2): 242-54.
- Degreef, G., M. Ashtari, et al. (1992). "Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients." Arch Gen Psychiatry **49**(7): 531-7.
- Dekker, N., J. Meijer, et al. "Age at onset of non-affective psychosis in relation to cannabis use, other drug use and gender." Psychol Med **42**(9): 1903-11.
- DeLisi, L. E. (2001). "Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language." Schizophr Bull **27**(3): 481-96.
- DeLisi, L. E., A. L. Hoff, et al. (1994). "Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI." Schizophr Res **12**(1): 19-28.
- DeLisi, L. E., M. Sakuma, et al. (1997). "Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia." Psychiatry Res **74**(3): 129-40.
- DeLisi, L. E., P. Stritzke, et al. (1992). "The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome." Biol Psychiatry **31**(3): 241-54.
- DeLisi, L. E., P. H. Stritzke, et al. (1991). "Brain morphological changes in 1st episode cases of schizophrenia: are they progressive?" Schizophr Res **5**(3): 206-8.
- DeRosse, P., B. Funke, et al. (2006). "Dysbindin genotype and negative symptoms in schizophrenia." Am J Psychiatry **163**(3): 532-4.
- Dickman, D. K. and G. W. Davis (2009). "The schizophrenia susceptibility gene dysbindin controls synaptic homeostasis." Science **326**(5956): 1127-30.
- Donohoe, G., S. Clarke, et al. (2006). "Are deficits in executive sub-processes simply reflecting more general cognitive decline in schizophrenia?" Schizophr Res **85**(1-3): 168-73.
- Donohoe, G., T. Frodl, et al. "Reduced occipital and prefrontal brain volumes in dysbindin-associated schizophrenia." Neuropsychopharmacology **35**(2): 368-73.
- Donohoe, G., D. W. Morris, et al. (2007). "Variance in neurocognitive performance is associated with dysbindin-1 in schizophrenia: a preliminary study." Neuropsychologia **45**(2): 454-8.

- Donohoe, G., D. W. Morris, et al. (2008). "Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia." Biol Psychiatry **63**(5): 484-9.
- Elvevag, B. and T. E. Goldberg (2000). "Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder." Crit Rev Neurobiol **14**(1): 1-21.
- Ellison-Wright, I. and E. Bullmore "Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis." Schizophr Res **117**(1): 1-12.
- Erlenmeyer-Kimling, L., D. Rock, et al. (2000). "Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project." Am J Psychiatry **157**(9): 1416-22.
- Ettinger, U., X. A. Chitnis, et al. (2001). "Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis." Am J Psychiatry **158**(1): 116-8.
- Falkai, P., B. Bogerts, et al. (1995). "Disturbed planum temporale asymmetry in schizophrenia. A quantitative post-mortem study." Schizophr Res **14**(2): 161-76.
- Fallgatter, A. J., A. C. Ehlis, et al. "DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in schizophrenic patients--support for the glutamate hypothesis of schizophrenias." Genes Brain Behav **9**(5): 489-97.
- Fallgatter, A. J., M. J. Herrmann, et al. (2006). "DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals." Neuropsychopharmacology **31**(9): 2002-10.
- Fanous, A. H., E. J. van den Oord, et al. (2005). "Relationship between a high-risk haplotype in the DTNBP1 (dysbindin) gene and clinical features of schizophrenia." Am J Psychiatry **162**(10): 1824-32.
- Fatjo-Vilas, M., S. Papiol, et al. "Dysbindin-1 gene contributes differentially to early- and adult-onset forms of functional psychosis." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **156B**(3): 322-33.
- Feng, L., C. Y. Wang, et al. (1999). "Differential effects of GDNF and BDNF on cultured ventral mesencephalic neurons." Brain Res Mol Brain Res **66**(1-2): 62-70.
- Feng, Y. Q., Z. Y. Zhou, et al. (2008). "Dysbindin deficiency in sandy mice causes reduction of snapin and displays behaviors related to schizophrenia." Schizophr Res **106**(2-3): 218-28.
- Filbey, F. M., T. Touloupoulou, et al. (2008). "Selective attention deficits reflect increased genetic vulnerability to schizophrenia." Schizophr Res **101**(1-3): 169-75.
- Finkel, L. H. (2000). "Neuroengineering models of brain disease." Annu Rev Biomed Eng **2**: 577-606.
- Finkelstein, J. R., T. D. Cannon, et al. (1997). "Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings." J Abnorm Psychol **106**(2): 203-12.
- Fis, N. P., F. C. Cetin, et al. (2008). "Executive dysfunction in Turkish children at high risk for schizophrenia." Eur Child Adolesc Psychiatry **17**(7): 424-31.
- Fleck, D. E., M. P. DelBello, et al. (2004). "Selective attention in schizoaffective disorder: pilot data." Schizophr Res **68**(1): 109-10.
- Fornito, A., A. R. Yung, et al. (2008). "Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals." Biol Psychiatry **64**(9): 758-65.
- Frankle, W. G., R. Narendran, et al. (2005). "Serotonin transporter availability in patients with schizophrenia: a positron emission tomography imaging study with [11C]DASB." Biol Psychiatry **57**(12): 1510-6.

- Frederikse, M., A. Lu, et al. (2000). "Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(3): 422-7.
- Fucetola, R., L. J. Seidman, et al. (2000). "Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers." Biol Psychiatry **48**(2): 137-46.
- Fukuzako, H., S. Kodama, et al. (1995). "Shortening of the hippocampal formation in first-episode schizophrenic patients." Psychiatry Clin Neurosci **49**(3): 157-61.
- Funke, B., C. T. Finn, et al. (2004). "Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population." Am J Hum Genet **75**(5): 891-8.
- Fuster, J. M. (1999). "Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe." Acta Psychiatr Scand Suppl **395**: 51-7.
- Galvez-Buccollini, J. A., A. C. Proal, et al. "Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis." Schizophr Res **139**(1-3): 157-60.
- Garver, D. L., T. R. Nair, et al. (2000). "Brain and ventricle instability during psychotic episodes of the schizophrenias." Schizophr Res **44**(1): 11-23.
- Gaser, C., I. Nenadic, et al. (2004). "Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex." Am J Psychiatry **161**(1): 154-6.
- Genderson, M. R., D. Dickinson, et al. (2007). "Factor analysis of neurocognitive tests in a large sample of schizophrenic probands, their siblings, and healthy controls." Schizophr Res **94**(1-3): 231-9.
- Gilbert, A. R., D. R. Rosenberg, et al. (2001). "Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia." Am J Psychiatry **158**(4): 618-24.
- Glahn, D. C., J. D. Ragland, et al. (2005). "Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia." Hum Brain Mapp **25**(1): 60-9.
- Gold, J. M., C. Carpenter, et al. (1997). "Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **54**(2): 159-65.
- Gold, S., S. Arndt, et al. (1999). "Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **156**(9): 1342-8.
- Gonzalez-Blanch, C., M. Alvarez-Jimenez, et al. (2006). "Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders: timing and patterns." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **256**(6): 364-71.
- Gonzalez-Blanch, C., B. Crespo-Facorro, et al. (2007). "Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders." J Psychiatr Res **41**(11): 968-77.
- Gonzalez-Blanch, C., R. Perez-Iglesias, et al. "A digit symbol coding task as a screening instrument for cognitive impairment in first-episode psychosis." Arch Clin Neuropsychol **26**(1): 48-58.
- Gonzalez-Blanch, C., J. M. Rodriguez-Sanchez, et al. "First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing." Schizophr Res **119**(1-3): 18-26.
- Gooding, D. C., T. R. Kwapil, et al. (1999). "Wisconsin Card Sorting Test deficits in schizotypic individuals." Schizophr Res **40**(3): 201-9.
- Gornick, M. C., A. M. Addington, et al. (2005). "Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS)." J Autism Dev Disord **35**(6): 831-8.

- Grady, R. M., D. F. Wozniak, et al. (2006). "Cerebellar synaptic defects and abnormal motor behavior in mice lacking alpha- and beta-dystrobrevin." J Neurosci **26**(11): 2841-51.
- Grady, R. M., H. Zhou, et al. (2000). "Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse: genetic evidence for roles of the dystrophin--glycoprotein complex." Neuron **25**(2): 279-93.
- Granholm, E., S. Morris, et al. (2000). "Accelerated age-related decline in processing resources in schizophrenia: evidence from pupillary responses recorded during the span of apprehension task." J Int Neuropsychol Soc **6**(1): 30-43.
- Green, M. F. (1996). "What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?" Am J Psychiatry **153**(3): 321-30.
- Green, M. F., R. S. Kern, et al. (2004). "Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS." Schizophr Res **72**(1): 41-51.
- Grossberg, S., D. Bullock, et al. (2008). "Neural dynamics underlying impaired autonomic and conditioned responses following amygdala and orbitofrontal lesions." Behav Neurosci **122**(5): 1100-25.
- Gunnell, D., G. Harrison, et al. (2005). "The association of fetal and childhood growth with risk of schizophrenia. Cohort study of 720,000 Swedish men and women." Schizophr Res **79**(2-3): 315-22.
- Guo, A. Y., J. Sun, et al. (2009). "The dystrobrevin-binding protein 1 gene: features and networks." Mol Psychiatry **14**(1): 18-29.
- Gur, R. E., P. Cowell, et al. (1998). "A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures." Arch Gen Psychiatry **55**(2): 145-52.
- Gur, R. E., P. D. Mozley, et al. (1994). "Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume." Am J Psychiatry **151**(3): 343-50.
- Hallmayer, J. F., L. Kalaydjieva, et al. (2005). "Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit." Am J Hum Genet **77**(3): 468-76.
- Harris, J. G., L. E. Adler, et al. (1996). "Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics." Schizophr Res **20**(3): 253-60.
- Harvey, I., M. A. Ron, et al. (1993). "Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging." Psychol Med **23**(3): 591-604.
- Hashimoto, R., H. Noguchi, et al. "A genetic variation in the dysbindin gene (DTNBP1) is associated with memory performance in healthy controls." World J Biol Psychiatry **11**(2 Pt 2): 431-8.
- Hashimoto, R., H. Noguchi, et al. (2009). "Association between the dysbindin gene (DTNBP1) and cognitive functions in Japanese subjects." Psychiatry Clin Neurosci **63**(4): 550-6.
- Hattori, S., T. Murotani, et al. (2008). "Behavioral abnormalities and dopamine reductions in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbp1, a susceptibility gene for schizophrenia." Biochem Biophys Res Commun **373**(2): 298-302.
- Hawkins, K. A., J. Addington, et al. (2004). "Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis." Schizophr Res **67**(2-3): 115-22.
- Hedrick, P. W. "What is the evidence for heterozygote advantage selection?" Trends Ecol Evol **27**(12): 698-704.
- Heinrichs, R. W. and K. K. Zakzanis (1998). "Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence." Neuropsychology **12**(3): 426-45.

- Henn, F. A. and D. F. Braus (1999). "Structural neuroimaging in schizophrenia. An integrative view of neuromorphology." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **249 Suppl 4**: 48-56.
- Hepp, H. H., S. Maier, et al. (1996). "The Stroop effect in schizophrenic patients." Schizophr Res **22**(3): 187-95.
- Hirayasu, Y., M. E. Shenton, et al. (1998). "Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects." Am J Psychiatry **155**(10): 1384-91.
- Hoff, A. L., H. Riordan, et al. (1992). "Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients." Am J Psychiatry **149**(7): 898-903.
- Honea, R., T. J. Crow, et al. (2005). "Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies." Am J Psychiatry **162**(12): 2233-45.
- Hu, Z., X. Liu, et al. (2000). "[Factor analysis on the intelligence of patients with schizophrenia]." Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao **31**(1): 110-2.
- Hurlemann, R., F. Jessen, et al. (2008). "Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state." Psychol Med **38**(6): 843-51.
- Hutton, S. B., B. K. Puri, et al. (1998). "Executive function in first-episode schizophrenia." Psychol Med **28**(2): 463-73.
- Hyde, T. M., B. K. Lipska, et al. "Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia." J Neurosci **31**(30): 11088-95.
- Iizuka, Y., Y. Sei, et al. (2007). "Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization." J Neurosci **27**(45): 12390-5.
- Jacobsen, L. K., J. N. Giedd, et al. (1997). "Quantitative morphology of the cerebellum and fourth ventricle in childhood-onset schizophrenia." Am J Psychiatry **154**(12): 1663-9.
- Jaeger, J., P. Czobor, et al. (2003). "Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia." Schizophr Res **65**(2-3): 105-16.
- Jentsch, J. D., H. Trantham-Davidson, et al. (2009). "Dysbindin modulates prefrontal cortical glutamatergic circuits and working memory function in mice." Neuropsychopharmacology **34**(12): 2601-8.
- Ji, Y., F. Yang, et al. (2009). "Role of dysbindin in dopamine receptor trafficking and cortical GABA function." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(46): 19593-8.
- Johnstone, E. C., T. J. Crow, et al. (1976). "Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia." Lancet **2**(7992): 924-6.
- Johnstone, E. C., D. G. Owens, et al. (1984). "Schizophrenic patients discharged from hospital--a follow-up study." Br J Psychiatry **145**: 586-90.
- Jones, P., B. Rodgers, et al. (1994). "Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort." Lancet **344**(8934): 1398-402.
- Joo, E. J., K. Y. Lee, et al. (2006). "The dysbindin gene (DTNBP1) and schizophrenia: no support for an association in the Korean population." Neurosci Lett **407**(2): 101-6.
- Joyce, E., S. Hutton, et al. (2002). "Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study." Br J Psychiatry Suppl **43**: s38-44.

- Karlsgodt, K. H., K. Robleto, et al. "Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance." Biol Psychiatry **69**(1): 28-34.
- Kawasaki, Y., Y. Maeda, et al. (1993). "A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **242**(5): 268-72.
- Keefe, R. S., C. E. Easley, et al. (2005). "Defining a cognitive function decrement in schizophrenia." Biol Psychiatry **57**(6): 688-91.
- Kelsoe, J. R., Jr., J. L. Cadet, et al. (1988). "Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **45**(6): 533-41.
- Keshavan, M. S., G. L. Haas, et al. (1998). "Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible?" J Psychiatr Res **32**(3-4): 161-7.
- Kim, J. J., B. Crespo-Facorro, et al. (2003). "Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms." Schizophr Res **60**(2-3): 173-81.
- Kim, J. J., B. Crespo-Facorro, et al. (2000). "An MRI-based parcellation method for the temporal lobe." Neuroimage **11**(4): 271-88.
- Kircher, T., V. Markov, et al. (2009). "Association of the DTNBP1 genotype with cognition and personality traits in healthy subjects." Psychol Med **39**(10): 1657-65.
- Kirov, G., D. Ivanov, et al. (2004). "Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria." Biol Psychiatry **55**(10): 971-5.
- Kishimoto, M., H. Ujike, et al. (2008). "The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis." Biol Psychiatry **63**(2): 191-6.
- Kleinschmidt, A., P. Falkai, et al. (1994). "In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia." Schizophr Res **12**(1): 9-18.
- Konick, L. C. and L. Friedman (2001). "Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia." Biol Psychiatry **49**(1): 28-38.
- Kopelowicz, A., R. P. Liberman, et al. (2005). "Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia." Psychol Med **35**(8): 1165-73.
- Kremen, W. S., S. L. Buka, et al. (1998). "IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study." Am J Psychiatry **155**(5): 672-7.
- Kulynych, J. J., K. Vladar, et al. (1995). "Normal asymmetry of the planum temporale in patients with schizophrenia. Three-dimensional cortical morphometry with MRI." Br J Psychiatry **166**(6): 742-9.
- Kumamoto, N., S. Matsuzaki, et al. (2006). "Hyperactivation of midbrain dopaminergic system in schizophrenia could be attributed to the down-regulation of dysbindin." Biochem Biophys Res Commun **345**(2): 904-9.
- Kumra, S., M. Ashtari, et al. (2005). "White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study." J Am Acad Child Adolesc Psychiatry **44**(9): 934-41.
- Kurtz, M. M., J. C. Seltzer, et al. (2005). "Neurocognitive function in schizophrenia at a 10-year follow-up: a preliminary investigation." CNS Spectr **10**(4): 277-80.
- Kwon, J. S., M. E. Shenton, et al. (1998). "MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder." Am J Psychiatry **155**(4): 509-15.

- Large, M., S. Sharma, et al. "Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis." *Arch Gen Psychiatry* **68**(6): 555-61.
- Lawrie, S. M. and S. S. Abukmeil (1998). "Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies." *Br J Psychiatry* **172**: 110-20.
- Levitt, J. J., R. W. McCarley, et al. (2002). "MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naive patients with schizotypal personality disorder." *Am J Psychiatry* **159**(7): 1190-7.
- Levitt, J. J., M. E. Shenton, et al. (1994). "Premorbid adjustment in schizophrenia: implications for psychosocial and ventricular pathology." *Schizophr Res* **12**(2): 159-68.
- Lewis, S. W. (1990). "Computerised tomography in schizophrenia 15 years on." *Br J Psychiatry Suppl*(9): 16-24.
- Lezak, M. D. (1994). "Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story." *Nebr Symp Motiv* **41**: 23-55.
- Li, D. and L. He (2007). "Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis." *Schizophr Res* **96**(1-3): 112-8.
- Li, W., Q. Zhang, et al. (2003). "Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1)." *Nat Genet* **35**(1): 84-9.
- Liddle, P. F. (1987). "Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction." *Psychol Med* **17**(1): 49-57.
- Liddle, P. F., T. R. Barnes, et al. (1989). "Three syndromes in chronic schizophrenia." *Br J Psychiatry Suppl*(7): 119-22.
- Lieberman, J., M. Chakos, et al. (2001). "Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia." *Biol Psychiatry* **49**(6): 487-99.
- Liu, C. M., Y. L. Liu, et al. (2007). "No association evidence between schizophrenia and dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1) in Taiwanese families." *Schizophr Res* **93**(1-3): 391-8.
- Loeber, R. T., C. M. Cinton, et al. (2001). "Morphometry of individual cerebellar lobules in schizophrenia." *Am J Psychiatry* **158**(6): 952-4.
- Luciano, M., F. Miyajima, et al. (2009). "Variation in the dysbindin gene and normal cognitive function in three independent population samples." *Genes Brain Behav* **8**(2): 218-27.
- Luciano, M., M. J. Wright, et al. (2006). "Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q." *Behav Genet* **36**(1): 45-55.
- Luria, A. R. (1967). "'Brain and conscious experience': a critical notice from the U.S.S.R. of the symposium edited by J. C. Eccles (1966)." *Br J Psychol* **58**(3): 467-76.
- Maden, M. (2007). "Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system." *Nat Rev Neurosci* **8**(10): 755-65.
- Madsen, A. L., A. Karle, et al. (1999). "Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment." *Acta Psychiatr Scand* **100**(5): 367-74.
- Magnotta, V. A., D. Heckel, et al. (1999). "Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications." *Radiology* **211**(3): 781-90.

- Markov, V., A. Krug, et al. "Impact of schizophrenia-risk gene dysbindin 1 on brain activation in bilateral middle frontal gyrus during a working memory task in healthy individuals." Hum Brain Mapp **31**(2): 266-75.
- Markov, V., A. Krug, et al. (2009). "Genetic variation in schizophrenia-risk-gene dysbindin 1 modulates brain activation in anterior cingulate cortex and right temporal gyrus during language production in healthy individuals." Neuroimage **47**(4): 2016-22.
- Marley, A. and M. von Zastrow "Dysbindin promotes the post-endocytic sorting of G protein-coupled receptors to lysosomes." PLoS One **5**(2): e9325.
- Marquardt, R. K., J. G. Levitt, et al. (2005). "Abnormal development of the anterior cingulate in childhood-onset schizophrenia: a preliminary quantitative MRI study." Psychiatry Res **138**(3): 221-33.
- Mathalon, D. H., E. V. Sullivan, et al. (2001). "Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study." Arch Gen Psychiatry **58**(2): 148-57.
- Mathew, R. J., C. L. Partain, et al. (1985). "A study of the septum pellucidum and corpus callosum in schizophrenia with MR imaging." Acta Psychiatr Scand **72**(5): 414-21.
- Matsumoto, H., A. Simmons, et al. (2001). "Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia." Biol Psychiatry **49**(10): 824-31.
- Mattick, J. S. and I. V. Makunin (2006). "Non-coding RNA." Hum Mol Genet **15 Spec No 1**: R17-29.
- Mayoral, M., A. Zabala, et al. (2008). "Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: a two-year follow-up study." Eur Psychiatry **23**(5): 375-83.
- McCarley, R. W., C. G. Wible, et al. (1999). "MRI anatomy of schizophrenia." Biol Psychiatry **45**(9): 1099-119.
- Mechelli, A., E. Viding, et al. "Dysbindin modulates brain function during visual processing in children." Neuroimage **49**(1): 817-22.
- Meisenzahl, E. M., T. Frodl, et al. (2000). "Adhesio interthalamica in male patients with schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(5): 823-5.
- Mellor, C. S. (1970). "First rank symptoms of schizophrenia. I. The frequency in schizophrenics on admission to hospital. II. Differences between individual first rank symptoms." Br J Psychiatry **117**(536): 15-23.
- Mesulam, M. (2000). "Brain, mind, and the evolution of connectivity." Brain Cogn **42**(1): 4-6.
- Milev, P., B. C. Ho, et al. (2003). "Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up." Biol Psychiatry **54**(6): 608-15.
- Minatogawa-Chang, T. M., M. S. Schaufelberger, et al. (2009). "Cognitive performance is related to cortical grey matter volumes in early stages of schizophrenia: a population-based study of first-episode psychosis." Schizophr Res **113**(2-3): 200-9.
- Mohamed, S., J. S. Paulsen, et al. (1999). "Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients." Arch Gen Psychiatry **56**(8): 749-54.
- Montanaro, F., S. Carbonetto, et al. (1995). "Dystroglycan expression in the wild type and mdx mouse neural retina: synaptic colocalization with dystrophin, dystrophin-related protein but not laminin." J Neurosci Res **42**(4): 528-38.

- Morris, D. W., K. A. McGhee, et al. (2003). "No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP1] with schizophrenia in an Irish population-based study." *Schizophr Res* **60**(2-3): 167-72.
- Murotani, T., T. Ishizuka, et al. (2007). "High dopamine turnover in the brains of Sandy mice." *Neurosci Lett* **421**(1): 47-51.
- Mutsuddi, M., D. W. Morris, et al. (2006). "Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia." *Am J Hum Genet* **79**(5): 903-9.
- Nagai, T., Y. Kitahara, et al. "Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: an in vivo microdialysis study." *Neurosci Lett* **470**(2): 134-8.
- Narr, K. L., P. R. Szeszko, et al. (2009). "DTNBP1 is associated with imaging phenotypes in schizophrenia." *Hum Brain Mapp* **30**(11): 3783-94.
- Nasrallah, H. A., N. C. Andreasen, et al. (1986). "A controlled magnetic resonance imaging study of corpus callosum thickness in schizophrenia." *Biol Psychiatry* **21**(3): 274-82.
- Nazarian, R., M. Starcevic, et al. (2006). "Reinvestigation of the dysbindin subunit of BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex-1) as a dystrobrevin-binding protein." *Biochem J* **395**(3): 587-98.
- Nelson, M. D., A. J. Saykin, et al. (1998). "Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study." *Arch Gen Psychiatry* **55**(5): 433-40.
- Nestor, P. G., M. E. Shenton, et al. (1993). "Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia." *Am J Psychiatry* **150**(12): 1849-55.
- Niemi, J., H. Gundersen, et al. (2003). "Speech lateralization and attention/executive functions in a Finnish family with specific language impairment (SLI)." *J Clin Exp Neuropsychol* **25**(4): 457-64.
- Niendam, T. A., C. E. Bearden, et al. (2003). "A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings." *Am J Psychiatry* **160**(11): 2060-2.
- Niznikiewicz, M., R. Donnino, et al. (2000). "Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia." *Am J Psychiatry* **157**(3): 428-37.
- Nopoulos, P., V. Swayze, et al. (1996). "Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi pellucidi." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **8**(2): 147-52.
- Nopoulos, P., I. Torres, et al. (1995). "Brain morphology in first-episode schizophrenia." *Am J Psychiatry* **152**(12): 1721-3.
- Nopoulos, P. C., J. W. Ceilley, et al. (1999). "An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept." *Biol Psychiatry* **46**(5): 703-11.
- Nopoulos, P. C., J. N. Giedd, et al. (1998). "Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia." *Am J Psychiatry* **155**(8): 1074-9.
- Nuechterlein, K. H. and M. E. Dawson (1984). "Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders." *Schizophr Bull* **10**(2): 160-203.
- Numakawa, T., Y. Yagasaki, et al. (2004). "Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia." *Hum Mol Genet* **13**(21): 2699-708.

- Ohnuma, T., M. Kimura, et al. (1997). "A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia." Psychiatry Clin Neurosci **51**(1): 9-15.
- Owen, M. J., N. Craddock, et al. (2007). "The genetic deconstruction of psychosis." Schizophr Bull **33**(4): 905-11.
- Oyama, S., H. Yamakawa, et al. (2009). "Dysbindin-1, a schizophrenia-related protein, functionally interacts with the DNA- dependent protein kinase complex in an isoform-dependent manner." PLoS One **4**(1): e4199.
- Pae, C. U., A. Drago, et al. (2008). "DTNBP1 haplotype influences baseline assessment scores of schizophrenic in-patients." Neurosci Lett **440**(2): 150-4.
- Palmer, B. W., R. K. Heaton, et al. (1997). "Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal?" Neuropsychology **11**(3): 437-46.
- Papaleo, F. and D. R. Weinberger "Dysbindin and Schizophrenia: it's dopamine and glutamate all over again." Biol Psychiatry **69**(1): 2-4.
- Papaleo, F., F. Yang, et al. "Dysbindin-1 modulates prefrontal cortical activity and schizophrenia-like behaviors via dopamine/D2 pathways." Mol Psychiatry.
- Park, S., P. S. Holzman, et al. (1995). "Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients." Arch Gen Psychiatry **52**(10): 821-8.
- Paulsen, J. S., R. K. Heaton, et al. (1995). "The nature of learning and memory impairments in schizophrenia." J Int Neuropsychol Soc **1**(1): 88-99.
- Pearlson, G. D. (1997). "Superior temporal gyrus and planum temporale in schizophrenia: a selective review." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **21**(8): 1203-29.
- Pelayo-Teran, J. M., R. Perez-Iglesias, et al. "Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: clinical-onset implications." Psychiatry Res **179**(3): 291-6.
- Pelayo-Teran, J. M., R. Perez-Iglesias, et al. (2008). "Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis." Early Interv Psychiatry **2**(3): 178-87.
- Perry, W., R. K. Heaton, et al. (2001). "Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning." Schizophr Bull **27**(1): 157-76.
- Peters, M. F., H. M. Sadoulet-Puccio, et al. (1998). "Differential membrane localization and intermolecular associations of alpha-dystrobrevin isoforms in skeletal muscle." J Cell Biol **142**(5): 1269-78.
- Petty, R. G., P. E. Barta, et al. (1995). "Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia." Am J Psychiatry **152**(5): 715-21.
- Pietrzak, R. H., P. J. Snyder, et al. (2009). "Stability of cognitive impairment in chronic schizophrenia over brief and intermediate re-test intervals." Hum Psychopharmacol **24**(2): 113-21.
- Portas, C. M., J. M. Goldstein, et al. (1998). "Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging." Biol Psychiatry **43**(9): 649-59.
- Posner, M. I. and S. Dehaene (1994). "Attentional networks." Trends Neurosci **17**(2): 75-9.
- Posthuma, D., M. Luciano, et al. (2005). "A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p." Am J Hum Genet **77**(2): 318-26.
- Prasad, K. M., R. Sanders, et al. (2009). "Neurological abnormalities among offspring of persons with schizophrenia: relation to premorbid psychopathology." Schizophr Res **108**(1-3): 163-9.

- Puri, B. K., S. B. Hutton, et al. (2001). "A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image segmentation and subvoxel registration." *Psychiatry Res* **106**(2): 141-50.
- Razi, K., K. P. Greene, et al. (1999). "Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia." *Br J Psychiatry* **174**: 512-9.
- Rethelyi, J. M., S. C. Bakker, et al. "Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **153B**(3): 792-801.
- Reveley, A. M., S. M. Bonham Carter, et al. (1982). "A genetic study of platelet phenolsulphotransferase activity in normal and schizophrenic twins." *J Psychiatr Res* **17**(3): 303-7.
- Reveley, A. M., M. A. Reveley, et al. (1982). "Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia." *Lancet* **1**(8271): 540-1.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., B. Crespo-Facorro, et al. (2007). "Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis." *Br J Psychiatry Suppl* **51**: s107-10.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., B. Crespo-Facorro, et al. (2005). "Prefrontal cognitive functions in stabilized first-episode patients with schizophrenia spectrum disorders: a dissociation between dorsolateral and orbitofrontal functioning." *Schizophr Res* **77**(2-3): 279-88.
- Rodriguez-Sanchez, J. M., R. Perez-Iglesias, et al. (2008). "1-year follow-up study of cognitive function in first-episode non-affective psychosis." *Schizophr Res* **104**(1-3): 165-74.
- Roitman, S. E., B. A. Cornblatt, et al. (1997). "Attentional functioning in schizotypal personality disorder." *Am J Psychiatry* **154**(5): 655-60.
- Rojas, D. C., P. Teale, et al. (1997). "Sex-specific expression of Heschl's gyrus functional and structural abnormalities in paranoid schizophrenia." *Am J Psychiatry* **154**(12): 1655-62.
- Rowland, L. M., E. A. Spieker, et al. (2009). "White matter alterations in deficit schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* **34**(6): 1514-22.
- Saijo, T., T. Abe, et al. (2001). "Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study." *Psychiatry Clin Neurosci* **55**(1): 41-7.
- Salanova, V., F. Andermann, et al. (1995). "Tumoural parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 34 patients treated between 1934 and 1988." *Brain* **118** (Pt 5): 1289-304.
- Sanfilipo, M., T. Lafargue, et al. (2002). "Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms." *Psychiatry Res* **116**(1-2): 1-23.
- Saykin, A. J., D. L. Shtasel, et al. (1994). "Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* **51**(2): 124-31.
- Schreiber, H., G. Stolz-Born, et al. (1992). "Event-related potential correlates of impaired selective attention in children at high risk for schizophrenia." *Biol Psychiatry* **32**(8): 634-51.
- Schubert, E. W. and T. F. McNeil (2007). "Neurobehavioral deficits in young adult offspring with heightened risk for psychosis who developed schizophrenia-spectrum disorder." *Schizophr Res* **94**(1-3): 107-13.

- Schulz, S. C., M. M. Koller, et al. (1983). "Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder." *Am J Psychiatry* **140**(12): 1592-5.
- Schwab, S. G., M. Albus, et al. (1995). "Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis." *Nat Genet* **11**(3): 325-7.
- Schwab, S. G., M. Knapp, et al. (2003). "Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families." *Am J Hum Genet* **72**(1): 185-90.
- Segall, J. M., J. A. Turner, et al. (2009). "Voxel-based morphometric multisite collaborative study on schizophrenia." *Schizophr Bull* **35**(1): 82-95.
- Seidman, L. J., S. V. Faraone, et al. (1999). "Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis." *Biol Psychiatry* **46**(7): 941-54.
- Shapleske, J., S. L. Rossell, et al. (2002). "A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations." *Cereb Cortex* **12**(12): 1331-41.
- Shapleske, J., S. L. Rossell, et al. (1999). "The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance." *Brain Res Brain Res Rev* **29**(1): 26-49.
- Sheitman, B. B., M. G. Murray, et al. (2000). "IQ scores of treatment-resistant schizophrenia patients before and after the onset of the illness." *Schizophr Res* **46**(2-3): 203-7.
- Shenton, M. E., C. C. Dickey, et al. (2001). "A review of MRI findings in schizophrenia." *Schizophr Res* **49**(1-2): 1-52.
- Shenton, M. E., R. Kikinis, et al. (1992). "Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study." *N Engl J Med* **327**(9): 604-12.
- Shenton, M. E., B. F. O'Donnell, et al. (1993). "Temporal lobe abnormalities in a patient with schizophrenia who has word-finding difficulty: use of high-resolution magnetic resonance imaging and auditory P300 event-related potentials." *Harv Rev Psychiatry* **1**(2): 110-7.
- Sillitoe, R. V., M. A. Benson, et al. (2003). "Abnormal dysbindin expression in cerebellar mossy fiber synapses in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy." *J Neurosci* **23**(16): 6576-85.
- Simon, A. E., B. Roth, et al. (2007). "Developing services for the early detection of psychosis: a critical consideration of the current state of the art." *Eur Child Adolesc Psychiatry* **16**(2): 96-103.
- Simonsen, E., S. Friis, et al. (2007). "Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors." *Acta Psychiatr Scand* **116**(1): 54-61.
- Sitskoorn, M. M., A. Aleman, et al. (2004). "Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis." *Schizophr Res* **71**(2-3): 285-95.
- Smith, R. C., M. Calderon, et al. (1984). "Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study." *Psychiatry Res* **12**(2): 137-47.
- Smith, T. E., J. W. Hull, et al. (2002). "Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorder: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills." *Schizophr Res* **55**(3): 229-37.
- Snyder, P. J., B. Bogerts, et al. (1998). "Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: an MRI and postmortem histologic study." *J Neuroimaging* **8**(3): 159-63.
- Sponheim, S. R., R. E. Jung, et al. "Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia." *J Psychiatr Res* **44**(7): 421-8.

- Staal, W. G., H. E. Hulshoff Pol, et al. (2000). "Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings." Am J Psychiatry **157**(3): 416-21.
- Stefanis, N. C., T. A. Trikalinos, et al. (2007). "Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level." Biol Psychiatry **62**(7): 784-92.
- Straub, R. E., C. J. MacLean, et al. (2002). "Genome-wide scans of three independent sets of 90 Irish multiplex schizophrenia families and follow-up of selected regions in all families provides evidence for multiple susceptibility genes." Mol Psychiatry **7**(6): 542-59.
- Strohmaier, J., J. Frank, et al. "A reappraisal of the association between Dysbindin (DTNBP1) and schizophrenia in a large combined case-control and family-based sample of German ancestry." Schizophr Res **118**(1-3): 98-105.
- Suddath, R. L., G. W. Christison, et al. (1990). "Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia." N Engl J Med **322**(12): 789-94.
- Sullivan, E. V., K. O. Lim, et al. (1998). "A profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia." Cereb Cortex **8**(2): 117-24.
- Sun, Y. H., Y. Shen, et al. "DTNBP1 gene is associated with some symptom factors of schizophrenia in Chinese Han nationality." Chin Med Sci J **25**(2): 85-9.
- Sun, Z., F. Wang, et al. (2003). "Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study." Neuroreport **14**(14): 1833-6.
- Swayze, V. W., 2nd, N. C. Andreasen, et al. (1992). "Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **31**(3): 221-40.
- Szeszko, P. R., R. M. Bilder, et al. (2000). "Reduced anterior cingulate gyrus volume correlates with executive dysfunction in men with first-episode schizophrenia." Schizophr Res **43**(2-3): 97-108.
- Szeszko, P. R., R. M. Bilder, et al. (1999). "Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia." Psychiatry Res **90**(1): 1-15.
- Takao, K., K. Toyama, et al. (2008). "Impaired long-term memory retention and working memory in sdy mutant mice with a deletion in Dtnbp1, a susceptibility gene for schizophrenia." Mol Brain **1**: 11.
- Talbot, K., D. S. Cho, et al. (2006). "Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin." Hum Mol Genet **15**(20): 3041-54.
- Talbot, K., W. L. Eidem, et al. (2004). "Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia." J Clin Invest **113**(9): 1353-63.
- Tang, T. T., F. Yang, et al. (2009). "Dysbindin regulates hippocampal LTP by controlling NMDA receptor surface expression." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(50): 21395-400.
- Thimm, M., A. Krug, et al. "The effects of a DTNBP1 gene variant on attention networks: an fMRI study." Behav Brain Funct **6**: 54.
- Thimm, M., A. Krug, et al. "The impact of dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1) on neural correlates of episodic memory encoding and retrieval." Hum Brain Mapp **31**(2): 203-9.
- Tochigi, M., X. Zhang, et al. (2006). "Association study of the dysbindin (DTNBP1) gene in schizophrenia from the Japanese population." Neurosci Res **56**(2): 154-8.

- Tognin, S., E. Viding, et al. "Effects of DTNBP1 genotype on brain development in children." *J Child Psychol Psychiatry*.
- Torrey, E. F., S. Buka, et al. (2009). "Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it?" *Schizophr Res* **114**(1-3): 1-5.
- Tosato, S., M. Ruggeri, et al. (2007). "Association study of dysbindin gene with clinical and outcome measures in a representative cohort of Italian schizophrenic patients." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **144B**(5): 647-59.
- Toulopoulou, T., S. Rabe-Hesketh, et al. (2003). "Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives." *Schizophr Res* **63**(3): 261-71.
- Townsend, L. A., A. K. Malla, et al. (2001). "Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients." *Psychiatry Res* **104**(2): 119-31.
- Tsuang, H. C., S. H. Lin, et al. (2006). "More severe sustained attention deficits in nonpsychotic siblings of multiplex schizophrenia families than in those of simplex ones." *Schizophr Res* **87**(1-3): 172-80.
- Turetsky, B. I., P. J. Moberg, et al. (2000). "Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia." *Am J Psychiatry* **157**(5): 828-30.
- Turunen, J. A., J. O. Peltonen, et al. (2007). "The role of DTNBP1, NRG1, and AKT1 in the genetics of schizophrenia in Finland." *Schizophr Res* **91**(1-3): 27-36.
- Tyler, W. J., M. Alonso, et al. (2002). "From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning." *Learn Mem* **9**(5): 224-37.
- Van Den Bogaert, A., J. Schumacher, et al. (2003). "The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease." *Am J Hum Genet* **73**(6): 1438-43.
- van den Oord, E. J., P. F. Sullivan, et al. (2003). "Identification of a high-risk haplotype for the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene in the Irish study of high-density schizophrenia families." *Mol Psychiatry* **8**(5): 499-510.
- Van Horn, J. D. and I. C. McManus (1992). "Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR)." *Br J Psychiatry* **160**: 687-97.
- Van Winkel, R., G. Esquivel, et al. "REVIEW: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay." *CNS Neurosci Ther* **16**(5): e185-92.
- Vilella, E., J. Costas, et al. (2008). "Association of schizophrenia with DTNBP1 but not with DAO, DAOA, NRG1 and RGS4 nor their genetic interaction." *J Psychiatr Res* **42**(4): 278-88.
- Vita, A., M. Dieci, et al. (2000). "Cerebral ventricular enlargement as a generalized feature of schizophrenia: a distribution analysis on 502 subjects." *Schizophr Res* **44**(1): 25-34.
- Voisey, J., C. D. Swagell, et al. "Analysis of HapMap tag-SNPs in dysbindin (DTNBP1) reveals evidence of consistent association with schizophrenia." *Eur Psychiatry* **25**(6): 314-9.
- Ward, K. E., L. Friedman, et al. (1996). "Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia." *Schizophr Res* **22**(3): 197-213.
- Wassink, T. H., N. C. Andreasen, et al. (1999). "Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia." *Biol Psychiatry* **45**(1): 41-8.
- Weickert, C. S. and J. E. Kleinman (1998). "The neuroanatomy and neurochemistry of schizophrenia." *Psychiatr Clin North Am* **21**(1): 57-75.

- Weickert, C. S., R. E. Straub, 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.
- Wessman, J., T. Paunio, et al. (2009). "Mixture model clustering of phenotype features reveals evidence for association of DTNBP1 to a specific subtype of schizophrenia." Biol Psychiatry **66**(11): 990-6.
- White, T., D. O'Leary, et al. (2001). "Anatomic and functional variability: the effects of filter size in group fMRI data analysis." Neuroimage **13**(4): 577-88.
- Williams, N. M., M. C. O'Donovan, et al. (2005). "Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia?" Schizophr Bull **31**(4): 800-5.
- Williams, N. M., A. Preece, et al. (2004). "Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1)." Arch Gen Psychiatry **61**(4): 336-44.
- Winterer, G., R. Coppola, et al. (2004). "Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia." Am J Psychiatry **161**(3): 490-500.
- Wirgenes, K. V., S. Djurovic, et al. (2009). "Dysbindin and d-amino-acid-oxidase gene polymorphisms associated with positive and negative symptoms in schizophrenia." Neuropsychobiology **60**(1): 31-6.
- Wohlberg, G. W. and C. Kornetsky (1973). "Sustained attention in remitted schizophrenics." Arch Gen Psychiatry **28**(4): 533-7.
- Wolf, C., M. C. Jackson, et al. "Dysbindin-1 genotype effects on emotional working memory." Mol Psychiatry **16**(2): 145-55.
- Woodruff, P. W., I. C. McManus, et al. (1995). "Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(4): 457-61.
- Wright, I. C., P. K. McGuire, et al. (1995). "A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia." Neuroimage **2**(4): 244-52.
- Wright, I. C., S. Rabe-Hesketh, et al. (2000). "Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia." Am J Psychiatry **157**(1): 16-25.
- Yamamori, H., R. Hashimoto, et al. "Dysbindin-1 and NRG-1 gene expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia." J Hum Genet **56**(7): 478-83.
- Yee, C. L., K. R. Jones, et al. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor is present in adult mouse taste cells with synapses." J Comp Neurol **459**(1): 15-24.
- Young, A. H., D. H. Blackwood, et al. (1991). "A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structure and clinical symptoms." Br J Psychiatry **158**: 158-64.
- Zanello, A., L. Curtis, et al. (2009). "Working memory impairments in first-episode psychosis and chronic schizophrenia." Psychiatry Res **165**(1-2): 10-8.
- Zhang, J. P., K. E. Burdick, et al. "Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability." Biol Psychiatry **68**(12): 1126-33.
- Zhao, J. H., S. Lissarrague, et al. (2002). "GENECOUNTING: haplotype analysis with missing genotypes." Bioinformatics **18**(12): 1694-5.
- Zinkstok, J. R., O. de Wilde, et al. (2007). "Association between the DTNBP1 gene and intelligence: a case-control study in young patients with schizophrenia and related disorders and unaffected siblings." Behav Brain Funct **3**: 19.
- Zipursky, R. B., K. O. Lim, et al. (1992). "Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **49**(3): 195-205.
- Zipursky, R. B., L. Marsh, et al. (1994). "Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia." Biol Psychiatry **35**(8): 501-16.

9. APÉNDICES

9.1. APÉNDICE 1.**Criterios de la CIE-10 para el diagnóstico de la esquizofrenia (OMS, 1992)**

A. Debe darse la presencia de al menos uno de los síntomas y signos que aparecen relacionados con la sección 1, o al menos dos de los síntomas y signos relacionados en la sección 2, que deberían haber estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un periodo de un mes o más.
1. Al menos uno de los siguientes:
- Eco, robo, inserción de pensamiento o difusión del mismo.
- Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo o los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretos, y percepción delirante.
- Alucinaciones auditivas que son voces que comentan el comportamiento del paciente, o discuten entre ellas, u otros tipos de voces que proceden de alguna parte del cuerpo.
- Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad o poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos).
2. O al menos dos de los siguientes síntomas:
- Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando son acompañadas por delirios pasajeros o inconsistentes sin un claro contenido afectivo, o por ideas persistentes de sobrestimación, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.
- Bloqueos o interrupciones en el curso de pensamiento que dan lugar a un lenguaje incoherente e irrelevante o presencia de neologismos.
- Comportamiento catatónico, tal como excitación, adoptar posturas o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo y estupor.
- Síntomas negativos tales como una marcada apatía, pobreza de lenguaje y embotamiento o incogruencia de las respuestas emocionales (éstos aparecen generalmente junto con retraimiento social y disminución de las actividades sociales). Debe quedar claro que estos síntomas no son debidos a depresión ni son efectos secundarios de medicación neuroléptica.
B. El diagnóstico de la esquizofrenia no deberá hacerse en presencia de síntomas depresivos o maníacos relevantes, a no ser que los síntomas esquizofrénicos precedieran claramente al trastorno de humor (afectivo). Si los síntomas de trastorno del humor y los esquizofrénicos se presentan juntos y con la misma intensidad debe recurrirse al diagnóstico del trastorno esquizoafectivo, aun cuando los síntomas esquizofrénicos justificaran por sí solos el diagnóstico de esquizofrenia.
C. Tampoco deberá diagnosticarse una esquizofrenia en presencia de una enfermedad cerebral manifiesta o durante una intoxicación por sustancias psicótropas o una abstinencia a las mismas.

Criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico de esquizofrenia (APA, 2001)

A. Síntomas característicos: Deben darse al menos dos de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una porción significativa de tiempo durante el periodo de un mes (o menos si es tratado satisfactoriamente):
- Delirios.
- Alucinaciones.
- Habla desorganizada (con frecuencia descarrilamiento o incoherencia).
- Comportamiento exageradamente desorganizado o catatónico.
- Síntomas negativos, es decir, afecto plano, alogia o abulia.
Nota: Solamente se requiere un síntoma de los anteriores si los delirios son desorganizados o las alucinaciones consisten en voces que comentan el comportamiento o pensamiento de la persona, o dos más fuentes que conversan entre ellas.
B. Alteraciones en el funcionamiento sociolaboral: Durante la mayor parte del tiempo desde el inicio del trastorno, una o más áreas importantes del funcionamiento como - trabajo, relaciones interpersonales o el cuidado personal- están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, existe fracaso para alcanzar el nivel de realización interpersonal, académico u ocupacional esperado).
C. Duración: Signos continuos del trastorno persisten durante al menos 6 meses. En este periodo de 6 meses debe incluir al menos durante un mes los síntomas que reúnen los criterios del apartado A (síntomas de la fase activa), y puede incluir períodos prodómicos o residuales cuando el criterio A no se cumple en su totalidad. Durante estos periodos, las señales del trastorno pueden manifestarse a través de síntomas negativos, o dos o más síntomas de los listados en el criterio A están presentes de forma atenuada (p. ej., afecto embotado, experiencias perceptuales inusuales).
D. Exclusión del diagnóstico de trastorno esquizoafectivo y de trastorno afectivo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno de humor con síntomas psicóticos han sido excluidos porque: 1) ningún episodio de depresión mayor o de manía ha estado presente al mismo tiempo que los síntomas de la fase activa; o 2) si estos episodios han ocurrido durante la fase activa de los síntomas, su duración ha sido más breve que la duración de los periodos activos o residuales.
E. Exclusión de las alteraciones secundarias al uso de sustancias o a condiciones médicas: El trastorno no se debe a un trastorno psicótico inducido o secundario al uso de sustancias (p. ej., abuso de drogas, medicación) o a condiciones médicas.
F. Relación con un trastorno del desarrollo: Si hay una historia de autismo u otro trastorno del desarrollo, solamente se hace el diagnóstico adicional de esquizofrenia si están presentes delirios o alucinaciones, durante al menos un mes (o menos si son tratados satisfactoriamente).

9.2. APÉNDICE 2.**CONSENTIMIENTO INFORMADO
(PAFIP)**

Título: Estudio sobre factores genéticos, estructurales y cognitivos implicados en las fases iniciales de la esquizofrenia .

Investigadores principales: Benedicto Crespo Facorro.

Lugar de realización: Servicio de Psiquiatría. HUMV.

El estudio de los factores genéticos así como de aspectos estructurales y cognitivos es muy importante para poder acercarnos al conocimiento de aspectos clínicos y biológicos relevantes de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia. La identificación de marcadores biológicos, así como la posibilidad de poder predecir una buena evolución de la enfermedad son aspectos fundamentales que se pueden investigar desde este tipo de estudios. Todavía no se conocen con exactitud las causas que provocan este tipo de enfermedades, por ello hemos iniciado este estudio que pretende estudiar algunas de estas causas con la esperanza de que nuestros hallazgos, junto al de otros muchos equipos de investigación que están trabajando en el mismo sentido, ayuden a encontrar en un futuro no muy lejano un tratamiento “curativo” para estas enfermedades.

Mediante este documento lo que solicitamos es su colaboración en esta investigación. Su participación en el estudio implica la realización de las siguientes pruebas:

- Una entrevista con usted que recogerá aspectos demográficos así como aspectos relevantes a su historial médico.
- Administración de una batería cognitiva completa que incluye pruebas para la evaluación de diferentes aspectos como la memoria, atención, concentración, lenguaje, etc.
- Realización de una Resonancia Magnética Cerebral. La resonancia magnética es un método no invasivo que permite la obtención de imágenes muy detalladas de la anatomía del sistema nervioso central sin la utilización de rayos X u otro tipo de radiación. El único inconveniente que presenta este procedimiento es la imposibilidad de su práctica en caso de presentar implantes metálicos como prótesis cardíacas o en sujetos que padezcan claustrofobia. Las imágenes que se obtendrán en estas resonancias serán específicamente para valoración morfológica cerebral y por tanto no tendrán un valor clínico.
- Extracción sanguínea para analizar algunos de sus genes. El proceso que seguiremos con su muestra de sangre será el siguiente: en primer lugar extraeremos el ADN. (material genético), que será analizado en un laboratorio de genética y utilizado como dato comparativo respecto a lo encontrado en pacientes. Posteriormente será almacenado para poder seguir analizándolo en el futuro. Es importante clarificar que únicamente vamos a estudiar en su ADN los factores genéticos implicados en los trastornos psicóticos, y nunca otros aspectos relacionados con otras enfermedades, rasgos físicos, etc.

Los datos que se obtengan serán totalmente confidenciales y serán utilizados exclusivamente con fines investigadores y docentes con el objetivo de mejorar el conocimiento de trastornos psiquiátricos específicos. Su intimidad quedará salvaguardada en todo momento, y ni los nombres, ni cualquier otro dato que pueda llevar a la identificación de los participantes serán utilizados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación. Su colaboración en este estudio es completamente voluntaria y puede abandonar el mismo en cualquier momento.

Si tiene alguna duda sobre lo que acaba de leer o sobre cualquier otro aspecto de esta investigación, por favor pregúntesela a su médico antes de firmar esta hoja de consentimiento informado.

Agradecemos de antemano su colaboración.

Yo,, he comprendido toda la información expuesta y he tenido la oportunidad de preguntar todas las dudas que se me han planteado. Por la presente, doy mi autorización para que mis datos sean utilizados en la presente investigación y acepto participar en el estudio que comprende los siguientes apartados:

Resonancia Magnética Cerebral

Firma:.....

Extracción sanguínea (incluye ADN)

Firma:.....

Batería cognitiva

Firma:.....

En Santander, ade.....del 20....

9.3. APÉNDICE 3**Escala para la evaluación de síntomas positivos en la esquizofrenia (Andreasen, 1984)**

<u>SAPS</u>	
1- ALUCINACIONES	
• Alucinaciones auditivas	0 1 2 3 4 5
• Voces comentadoras	0 1 2 3 4 5
• Voces que conversan	0 1 2 3 4 5
• Alucinaciones táctiles/ cenestésicas	0 1 2 3 4 5
• Alucinaciones olfatorias	0 1 2 3 4 5
• Alucinaciones visuales	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
2- IDEAS DELIRANTES	
• Delirio de persecución	0 1 2 3 4 5
• Delirio de celos	0 1 2 3 4 5
• Delirio de culpa/ pecado	0 1 2 3 4 5
• Delirio de grandeza	0 1 2 3 4 5
• Delirio religioso	0 1 2 3 4 5
• Delirio somático	0 1 2 3 4 5
• Delirio de referencia	0 1 2 3 4 5

• Delirio de ser controlado	0 1 2 3 4 5
• Lectura de pensamiento	0 1 2 3 4 5
• Difusión del pensamiento	0 1 2 3 4 5
• Inserción del pensamiento	0 1 2 3 4 5
• Robo del pensamiento	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
3- CONDUCTAS EXTRAVAGANTES	
• Apariencia/ vestimenta	0 1 2 3 4 5
• Comportamiento social/ sexual	0 1 2 3 4 5
• Conductas agresivas/ agitación	0 1 2 3 4 5
• Conductas repetitivas/ estereotipias	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
4- ALTERACIONES FORMALES DEL PENSAMIENTO	
• Descarrilamiento	0 1 2 3 4 5
• Tangencialidad/ Incoherencia	0 1 2 3 4 5
• Ilogicalidad	0 1 2 3 4 5
• Circunstancialidad	0 1 2 3 4 5
• Presión del habla	0 1 2 3 4 5
• Distraibilidad en el discurso	0 1 2 3 4 5
• Asociaciones fonéticas	0 1 2 3 4 5

<ul style="list-style-type: none"> • GLOBAL <input type="checkbox"/>	0 1 2 3 4 5.....
5- AFECTO INAPROPIADO	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	

Escala para la evaluación de síntomas negativos en la esquizofrenia (Andreasen, 1984)

<u>SANS</u>	
1- APLANAMIENTO AFECTIVO	
• Inexpresividad facial	0 1 2 3 4 5
• Descenso de movimientos espontáneos	0 1 2 3 4 5
• Descenso de gestos durante el discurso	0 1 2 3 4 5
• Pobre contacto visual	0 1 2 3 4 5
• Falta de respuesta emocional	0 1 2 3 4 5
• Falta de inflexiones vocales	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
2- ALOGIA	
• Pobreza en la cantidad del lenguaje	0 1 2 3 4 5
• Pobreza en el contenido del lenguaje	0 1 2 3 4 5
• Bloqueo del discurso	0 1 2 3 4 5
• Aumento en el tiempo de latencia al responder	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
3- AVOLICIÓN-APATÍA	

• Aseo/ higiene	0 1 2 3 4 5
• Faltas de asistencia al trabajo/ escuela	0 1 2 3 4 5
• Falta de energía física	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
4- ANHEDONIA-ASOCIABILIDAD	
• Interés y actividades recreativas	0 1 2 3 4 5
• Interés y actividad sexual	0 1 2 3 4 5
• Habilidad por establecer relaciones íntimas	0 1 2 3 4 5
• Relaciones con amigos	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	
5- ATENCIÓN	
• Inatención en situaciones sociales	0 1 2 3 4 5
• Inatención durante la exploración	0 1 2 3 4 5
• GLOBAL	0 1 2 3 4 5.....
<input type="checkbox"/>	