

V. Hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia

LENDY YUSTIN GARCÍA MIRANDA*

JOEL RAMÍREZ EMILIANO**

ESTHER JUÁREZ CORTES***

ANTONIO RODRÍGUEZ-MORENO****

JOSÉ VICENTE NEGRETE DÍAZ*****

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.05>

Resumen

En este capítulo se presentan algunas de las principales hipótesis acerca de las causas probables para que un individuo desarrolle esquizofrenia. Puede observarse que se trata de un fenómeno multifactorial y, por lo mismo, es difícil identificar las causas de manera temprana. Se describen el fenotipo, diverso, el origen enfocado en una alteración del neurodesarrollo, además del componente genético, para lo cual se hace uso de literatura. Se revisa el enfoque clásico de un cambio a nivel celular en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, también otros bastante conocidos en el ámbito científico y un poco menos en la clínica, como es el caso del sistema glutamatérgico, GABAérgico y el colinérgico. Se incluyen, además, otros eventos asociados al origen temprano del trastorno, como los eventos perinatales, y de manera particular, entre las alteraciones genéticas, se aborda de manera breve el

* Maestra en Ciencias Médicas. Colaboradora en el Laboratorio de Plasticidad Cerebral y Neurociencia Integrativa de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3397-1928>

** Doctor en Biología Experimental. Profesor titular B de tiempo completo con SNI nivel II y perfil deseable-PRODEP, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9813-9120>

*** Candidata a Doctora en Investigación en Medicina. Profesora de tiempo parcial definitivo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0408-4531>

**** Doctor en Ciencias (Biológicas). Catedrático de Fisiología y Director del Laboratorio de Neurociencia Celular y Plasticidad de la Universidad Pablo de Olavide, España. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8078-6175>

***** Doctor en Ciencias Fisiológicas y Doctor en Neurociencia y Biología del Comportamiento. Profesor de Tiempo Completo Titular en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3891-8493> ; correspondencia: jv.negrete@ugto.mx

papel del receptor de glutamato de tipo kainato (KAR), un receptor de glutamato relativamente menos conocido que los receptores de NMDA y de AMPA, así como algunas de sus subunidades que resultan de interés y utilidad para su comprensión.

Palabras clave: *Esquizofrenia, neurotransmisión, trauma perinatal*

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental incurable, complejo, debilitante y en algunos casos incapacitante, que afecta al 1% de la población mundial, representando un desafío para la investigación de su etiología y un alto costo para la salud pública. Se caracteriza por una diversidad de síntomas que incluyen alucinaciones, delirios, deterioro cognitivo y dificultades relacionarse socialmente. Aunque su origen permanece incierto, se atribuye a una interacción multifactorial entre factores genéticos, neurodesarrollo anormal y alteraciones en sistemas neurotransmisores como el glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico y dopaminérgico, principalmente. La evidencia científica y clínica sugiere que eventos ambientales adversos, como complicaciones perinatales e infecciones maternas, pueden incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad. A pesar de los avances en la investigación y extensa literatura sobre el tema, este trastorno sigue siendo un área de estudio activa, con enfoques que buscan dilucidar su etiología, los mecanismos celulares y moleculares subyacentes, así como las posibles intervenciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

El trastorno

La esquizofrenia es uno de los problemas de salud pública más importantes que enfrenta la sociedad. Es un desorden muy común, afecta al 1% de la población mundial y el 10% de quienes la desarrollan a un nivel severo llegan a cometer suicidio. El tratamiento actual reduce considerablemente el sufrimiento, pero aproximadamente 2/3 de los enfermos requieren asis-

tencia pública de sistemas de seguridad social gubernamental a los pocos años del inicio de la enfermedad. Además, la mayoría de la gente que desarrolla esquizofrenia está incapacitada para volver al trabajo o a la escuela y tiene relativamente mínima interacción social; el costo para la sociedad se estima en miles de millones de dólares (Andreasen, 2000).

Las personas con esquizofrenia son atormentadas por la intrusión de experiencias como escuchar voces, creer que los están persiguiendo o ser heridos por aquellos que los rodean. No hay signo o síntoma único que defina a la enfermedad. Se manifiesta en signos y síntomas que abarcan un rango amplio de la actividad mental humana, por ejemplo, deteriora la habilidad para pensar creativa e imaginativamente, impide establecer relaciones sociales cercanas, usar el lenguaje para expresar ideas con claridad y experimentar o expresar una variedad de emociones tales como el amor y el miedo.

Definición del fenotipo

La esquizofrenia fue delineada al inicio del siglo xx por Emil Kraepelin y Eugen Bleuler, ambos científicos clínicos señalaron la importancia de definir la enfermedad intentando identificar un “proceso mórbido” fundamental. Enfatizaron que los síntomas psicóticos, tales como delirios y alucinaciones, no son específicos a la esquizofrenia, pues ocurren en muchas otras enfermedades. Para estos científicos, la más importante característica que define a la esquizofrenia era un deterioro en la habilidad para pensar con claridad, fluidez y lógica. Las personas con esquizofrenia sufren principalmente de una fragmentación en los procesos cognitivos. Kraepelin resaltó este aspecto cuando nombró la enfermedad como “demencia precoz”, o una enfermedad cognitiva grave con un inicio a una edad relativamente joven. Decía que la destrucción de los procesos cognitivos era la base de la diversidad de los síntomas, y describía a la demencia precoz como una serie de estados con una característica común, consistente en una peculiar destrucción de las conexiones internas de la personalidad (Andreasen *et al.*, 2000).

Etiología

Actualmente se desconoce el origen de la enfermedad, y dado que la ocurrencia de la esquizofrenia no se liga a un lugar o a un momento en la historia, se le atribuye una etiología multifactorial y se propone que en la aparición del cuadro clínico participan diferentes factores. La esquizofrenia puede ser un desorden progresivo y del neurodesarrollo, con múltiples anormalidades bioquímicas que involucran los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, GABAérgico y nitrérgico, entre otros. Es posible que en el futuro se identifiquen marcadores biológicos para la enfermedad, los cuales pueden resultar de la combinación de diversas técnicas de evaluación. En el siguiente apartado se describirán diferentes aproximaciones que pretenden explicar las circunstancias que se han observado presentes en la esquizofrenia, posiblemente contribuyendo a la etiología de los síntomas.

Hipótesis sobre el origen del trastorno

Como se mencionó previamente, el origen de la esquizofrenia está aún por ser dilucidado, entretanto se realizan esfuerzos desde la anatomía gruesa hasta la biología molecular. En este apartado resulta conveniente resumir algunas de estas aproximaciones, y abordar aparte, de manera particular los sistemas dopaminérgico y nitrérgico.

Alteración en el neurodesarrollo

Esta es una de las perspectivas más sólidas actualmente y bajo la cual se conducen nuestros estudios. Al respecto, recientemente y mediante el empleo de estudios clínicos, técnicas de neuroimagen y marcadores se ha obtenido evidencia confiable de que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo. Esta hipótesis postula que alguna anormalidad en el cerebro en etapas tempranas del desarrollo incrementa el riesgo de la posterior aparición de síntomas psicóticos (Arnold, 1999; Baharnoori *et al.*, 2012). La evidencia de que un desarrollo anormal del cerebro contribuye a la esquizofrenia

viene de varios campos, incluyendo: 1) anormalidades del desarrollo motor y cognitivo temprano e historias de adversidad obstétrica, 2) ausencia de evidencia de neuroregeneración en estudios postmortem de tejido, 3) asociación de condiciones de desarrollo patológicas con emergencia en la etapa adulta de psicosis y fenómenos relacionados en modelos animales neurológicos. En este enfoque sobre el neurodesarrollo, la esquizofrenia puede estar asociada con una sutil lesión cerebral, que es causada por una combinación de factores genéticos y/o medioambientales tempranos, que eventualmente interactúan con procesos de maduración normal del cerebro para facilitar o disparar la aparición de los síntomas psicóticos (Lai *et al.*, 2005).

Las relativamente sutiles anormalidades de la infancia (por ejemplo, síntomas prodrómicos que son reconocidos retrospectivamente) pueden ser una expresión de redes neurales aberrantes establecidas durante aquel período crítico afectado del neurodesarrollo. Además, durante el curso de la esquizofrenia, los síntomas psicóticos pueden sensibilizar por sí mismos al cerebro e incrementar la patología (Marenco & Weinberger, 2000; Sawa & Zinder, 2002). Se ha propuesto que la esquizofrenia puede involucrar dos o tres procesos *hits* en sujetos diagnosticados con esquizofrenia a edad adulta: una lesión ocurrida en una etapa temprana del neurodesarrollo (primer hit), como resultado de la carga genética, eventos embrionarios adversos o eventos perinatales que pudieran afectar ciertas estructuras cerebrales. Este primer hit podría ir seguido de un segundo y, posiblemente de un tercer hit resultante de eventos hormonales o excitotoxicidad.

Estudios inmunocitoquímicos y ultraestructurales postmortem en cerebros han descrito consistentemente aberraciones celulares en la esquizofrenia, como disminución del tamaño celular, aumento de la densidad de empaquetamiento celular y distorsiones en la orientación neuronal (Maynard *et al.*, 2001). Las anormalidades citoarquitectónicas, tales como desarreglo neuronal, heterotopías y mal posicionamiento, sugieren interrupción de la proliferación o de la migración en el período gestacional. De acuerdo con esto, se ha encontrado en cerebros de esquizofrénicos una reducción del 30-50% en la expresión de reelina, una glicoproteína que actúa como señal *stop* en la migración neuronal durante el desarrollo en la corteza prefrontal (CPF) y en el hipocampo (Arnold, 1999; Curran & D'Arcangelo, 1998).

Durante el desarrollo neuronal, la reelina puede regular el posicionamiento y/o tropismo de neuronas piramidales corticales, interneuronas y células de Purkinje. En cerebros adultos, la reelina es secretada preferentemente por interneuronas GABAérgicas corticales (Impagnatiello *et al.*, 1998). Se ha reportado que la liberación y recapturación de GABA, la densidad del transportador de GABA y los niveles de ácido glutámico decarboxilasa, la principal enzima en la síntesis de GABA, se encuentran disminuidos en el cerebro de pacientes esquizofrénicos (Guidotti *et al.*, 2000). Si los pacientes esquizofrénicos tienen una función GABAérgica disminuida, su habilidad para inhibir la actividad glutamatérgica incrementada puede ser deficiente, haciéndolo, por tanto, más susceptible a la excitotoxicidad; más adelante se detalla un poco este punto de vista.

Alteración de sistemas neurotransmisores

Tabla 2. Principales cambios neuroquímicos en el cerebro de esquizofrénicos

<i>Neurotransmisor</i>	<i>Fuerza de la evidencia</i>
Dopamina	
↑ Receptores estriatales D2	++++
↑ Contenido y metabolismo de la dopamina	+++
↑ Transmisión dopaminérgica estimulada por anfetamina	+++
↓ Receptores D ₁ corticales	+
↑ Receptores D3 corticales	+
↑ Receptores D4	+/-
Configuración anormal de receptores D2	+/-
Alteración del acoplamiento DAR–proteína G	+/-
Glutamato	
↓ Expresión de receptores no-NMDA en la corteza temporal y en hipocampo	++
↑ Expresión cortical de algunas subunidades del receptor NMDA	++
↑ Recaptura de glutamato en corteza frontal	++
↓ Liberación de glutamato cortical	+
Concentración alterada de glutamato y sus metabolitos	+
	+/-
Serotonina	
↓ Receptores corticales 5-HT _{2A}	+++
↑ Receptores corticales 5-HT _{1A}	++
Concentraciones de 5-HIAA en líquido cefalorraquídeo asociadas a síntomas negativos	+

Nota: Fuerza de la evidencia: +++++ = muy fuerte, +++ = fuerte, ++ = buena, + = moderada, +/- débil.

↑ = incremento, ↓ = decremento Adaptado de "Recent advances in the neurobiology of schizophrenia", por Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., y Lieberman, J., 2003, *Molecular Interventions*, 3(1).

Por varias décadas han dominado una serie de teorías en farmacología que suponen sistemas neurotransmisores con funcionamiento aberrante, en particular el dopaminérgico, el glutamatérgico y el sistema de señalización por óxido nítrico, además de otros sistemas, tales como el GABAérgico, serotoninérgico y el colinérgico, también de relevancia para entender la etiología de la esquizofrenia. No está claro aún en qué forma los cambios neuroquímicos reflejan ya sea la patología primaria, la secundaria, los mecanismos compensatorios o las influencias medioambientales. En la tabla 1 se resumen algunos de los principales cambios neuroquímicos observados en el cerebro de esquizofrénicos.

Alteración en el sistema dopaminérgico

Esta es una hipótesis clásica, tal vez la de mayor aceptación por ser aquella de la que se conoce más. Postula una hiperactividad de la transmisión dopaminérgica en la que participa el receptor de dopamina D2 presente en las proyecciones mesencefálicas hacia el estriado límbico. Esta hipótesis sigue siendo la más aceptada a pesar de varias limitaciones. La idea fue apoyada inicialmente por evidencia de correlación entre la administración de dosis terapéuticas de drogas antipsicóticas convencionales y su afinidad por el receptor D2. Además, agonistas de dopamina indirectos como la L-dopa, cocaína y anfetamina, pueden inducir psicosis en sujetos sanos y, a muy bajas dosis, provocan síntomas psicóticos en esquizofrénicos (Joyce & Meador-Woodruff, 1997).

Dopamina y esquizofrenia

Cómo se ha comentado, la hipótesis dopaminérgica supone que los síntomas de la esquizofrenia se deben a una sobreactividad dopaminérgica, que puede surgir debido al exceso de dopamina (DA) o por una elevada sensibilidad de los receptores. La hipótesis se originó con el descubrimiento de que ciertos fármacos antipsicóticos son efectivos antagonistas de receptores D2 (Joyce & Meador-Woodruff, 1997). Se hipotetiza que en la esquizofrenia

dicha sobreactividad está presente en las neuronas presinápticas, lo cual implica una disfunción en el almacenaje presináptico, transporte vesicular, liberación, recaptura y mecanismos metabólicos en el sistema mesolímbico dopaminérgico (Laruelle *et al.*, 1999). El metabolismo de la DA se encuentra estrechamente relacionado con el estrés oxidativo, ya que su degradación genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y la oxidación de DA puede conducir a neurotoxinas endógenas, mientras que algunos derivados de DA muestran efectos antioxidantes (Meiser *et al.*, 2013); además de evidencia de niveles elevados de actividad del sistema nitrérgico en cerebros de ratas con alteraciones asociadas a la esquizofrenia (Negrete-Díaz *et al.*, 2010). Un metaanálisis reciente de la función dopaminérgica presináptica y estudios en receptores y transportadores de DA identificaron síntesis de DA presináptica elevada y la capacidad de liberación como el principal sitio de anomalía dopaminérgica en la esquizofrenia, con un elevado tamaño de efecto (Howes *et al.*, 2012a). Por el contrario, la actividad de la dopamina puede encontrarse disminuida en la neocorteza, lo cual podría estar asociado, al menos parcialmente, con síntomas negativos y cognitivos; por ejemplo, el deterioro emocional y el cognitivo.

Hay creciente evidencia sobre un incremento cerebral en sujetos esquizofrénicos de los receptores D2 en el estriado, del contenido y de metabolismos de la DA, así como de un aumento anormal de la neurotransmisión dopaminérgica ante la exposición a agonistas dopaminérgicos indirectos (Joyce & Meador-Woodruff, 1997). Los tratamientos farmacológicos actuales para la esquizofrenia son inadecuados para muchos pacientes y, a pesar de cinco décadas de descubrimiento de fármacos, todos los tratamientos se basan en el mismo mecanismo: bloqueo del receptor de dopamina D2 (Howes *et al.*, 2012b). Es por ello que la alteración de receptores D1 (Okubo *et al.*, 1997) y D3 (Gurevich *et al.*, 1997) en la esquizofrenia permanece por ser dilucidada. Sin embargo, un estudio del receptor D1 demuestra que no hay diferencia significativa en la disponibilidad de D1 estriatal entre pacientes con esquizofrenia y controles, sin embargo, se encontró una tendencia de aumento en pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos (Abi-Dargham *et al.*, 2012). Mientras que la activación de un receptor de dopamina D4 promueve la metilación de los fosfolípidos de la membrana plasmática, utilizando grupos metilo derivados del folato proporcionados por la metioni-

na sintasa (MS), en un estudio reciente se evaluó el impacto de la expresión del receptor D4 sobre la metilación de fosfolípidos dependientes de folato (PLM), la actividad MS y el estado de metilación y oxidación celular; se descubrió que el reconocimiento de la capacidad de la expresión del receptor D4 y la activación de PLM para modular la actividad efectos metabólicos y la metilación del ADN tiene implicaciones potenciales para el tratamiento clínico de la esquizofrenia, el TDAH, el autismo y otros trastornos neuropsiquiátricos (Hodgson *et al.*, 2019).

La evidencia sugiere que la etiología de la esquizofrenia pudiera estar relacionada con la sobreactividad de las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico. Por ejemplo, la administración crónica de amfetamina (agonista dopaminérgico indirecto) produce en individuos normales un perfil de conducta que recuerda a aquellos con esquizofrenia. Además, la administración de varios agonistas dopaminérgicos incrementa los síntomas de la esquizofrenia. Por otra parte, está bien establecido que la administración de drogas antipsicóticas que antagonizan al receptor D2 disminuyen de manera efectiva los síntomas principales de la esquizofrenia. Esta hipótesis ha recibido apoyo de estudios postmortem y de técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (PET), donde se observan niveles incrementados del receptor D2 en el cerebro de pacientes con esquizofrenia (tabla 1). No obstante, se ha sugerido que el incremento en la expresión del receptor D2 puede ser el resultado de adaptación al tratamiento con drogas antipsicóticas más que a una anomalía bioquímica intrínseca a la esquizofrenia. Un estudio realizado empleando PET evaluó la ocupación de receptores D3 y D2 por cariprazina (medicamento antipsicótico) y por sus dos principales metabolitos activos, DCAR y DDCAR, mostrando que en pacientes con esquizofrenia la cariprazina se une fuertemente a los receptores D3 y D2 con una preferencia moderada por D3 (Girgis *et al.*, 2016).

No se ha concluido de manera determinante si una hipofunción o hiperfunción dopaminérgica ocurre bajo condiciones de mínimo estrés. Muchos datos sugieren que anomalías hereditarias de la función dopaminérgica prefrontal son características prominentes de la esquizofrenia, que pueden estar relacionadas a un único papel para la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) en el procesamiento de información prefrontal, mediada por dopamina en la memoria de trabajo. Inhibidores de la COMT pueden me-

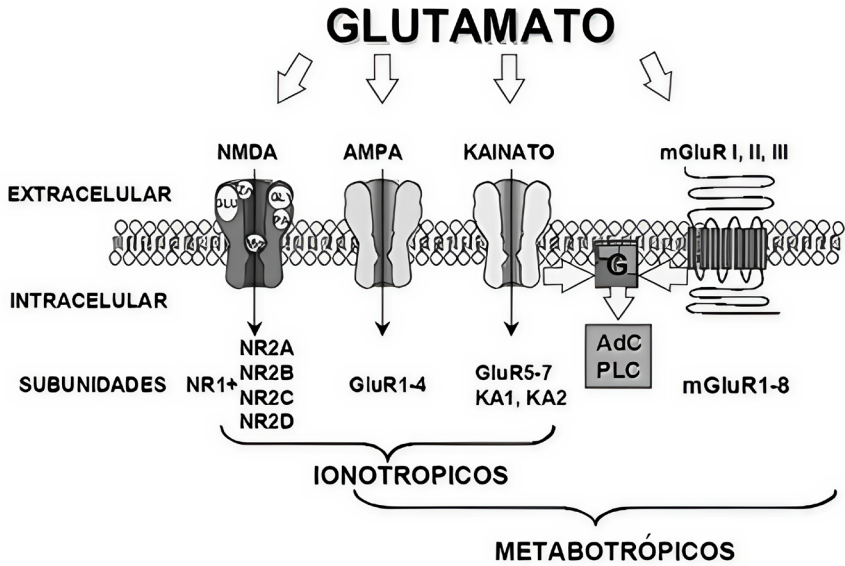
jorar la memoria de trabajo tanto en roedores como en humanos; por ejemplo, estudios en ratones deficientes de la COMT han mostrado que la dopamina está aumentada en CPF, pero no en el estriado, y que el desempeño en tareas de memoria está aumentado (Miyamoto, 2003). Recientemente, en apoyo a la opinión de que niveles bajos de DA en corteza favorecen el deterioro cognitivo, se ha demostrado que un polimorfismo de la COMT, el cual resulta de una valina por una metionina, ocurre en mayor proporción en esquizofrénicos y en los hermanos no afectados. Más aún, pacientes y hermanos que portan el alelo valina, el cual resulta en una enzima COMT que es cuatro veces más activa que la que tiene el alelo metionina, se desempeñan relativamente mal en una prueba neuropsicológica que implica memoria de trabajo y presentan, sin lugar a duda, una activación cerebral deficiente, como se mostró por medio de imagen de resonancia magnética funcional (fMRI). Estos resultados sugieren que la actividad elevada de la COMT con el alelo valina deteriora la cognición y fisiología a nivel prefrontal, y por virtud de este efecto puede incrementar el riesgo para desarrollar esquizofrenia (Egan *et al.*, 2001).

Alteración en el sistema glutamatérgico

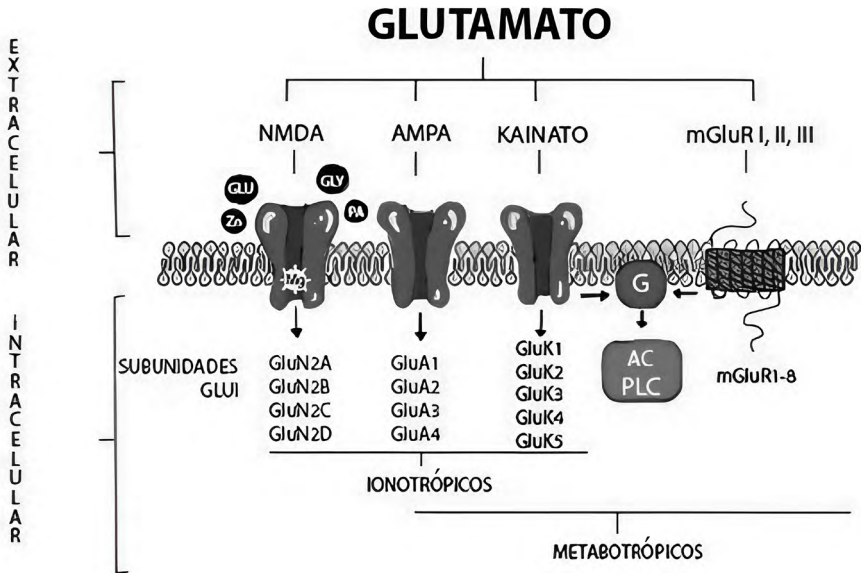
En la actualidad está bien establecido que el glutamato es el neurotransmisor usado en la mayoría de las sinapsis excitadoras del sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. Además de su función como mediador de la transmisión sináptica, este aminoácido participa durante la formación del sistema nervioso en procesos de crecimiento y maduración neuronal, en la formación y eliminación de sinapsis y en la formación de patrones precisos de conectividad sináptica. Igualmente desencadena cambios duraderos en la eficacia sináptica, fenómenos como la LTP (potenciación de larga duración, *long-term potentiation*) y LTD (depresión de larga duración, *long-term depression*), considerados el sustrato celular y molecular de los procesos de aprendizaje y formación de la memoria. Alteraciones en la neurotransmisión glutamatérgica están implicadas en el daño neuronal observado luego de episodios de isquemia, de hipoglucemia y en la etiología de una serie de estados neurológicos patológicos que abarcan la epilepsia, la enfer-

Figura 1. Clasificación de los receptores de glutamato

A)



B)



Nota: Se muestran las familias, grupos y subunidades que conforman a cada tipo de receptores de glutamato. A muestra la nomenclatura anterior aún presente en múltiples trabajos, y en B se presenta la denominación vigente. De "Papel de los receptores de Kainato en la regulación de la transmisión sináptica gabaérgica", por A. Rodríguez Moreno. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Biblio-eArchivo, p. 3 (<http://hdl.handle.net/104861673642>).

medad de Alzheimer, de Parkinson, Huntington, la esclerosis amiotrófica lateral (Rodríguez-Moreno, 2004) y, por supuesto, tiene un papel relevante en la esquizofrenia. Estas acciones son mediadas a través de la activación de sus receptores, pertenecientes a dos grandes familias: ionotrópicos y metabotrópicos, cuya función normal depende en gran medida de la integridad de las subunidades que los componen y se ilustran en la figura 1, con las nomenclaturas más usadas en la literatura.

La creciente evidencia de asociaciones genéticas humanas implica que los genes involucrados en la esquizofrenia muestran convergencia en vías biológicas comunes, como el complejo de señalización del receptor NMDA y los canales de calcio dependientes de voltaje asociados con la densidad postsináptica en la sinapsis glutamatérgica involucrada en la plasticidad neuronal (Hall *et al.*, 2015). Recientemente, un estudio demostró que la ketamina, un antagonista del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA-R), aumentó la conectividad funcional cerebral global (GBC) en sujetos humanos sanos. El aumento de GBC se correlacionó positivamente con la psicosis. Sin embargo, en un circuito cortical-estriado-tálamo relacionado con la corteza prefrontal, el aumento de GBC se correlacionó con la reducción de los síntomas negativos durante la ketamina (Driesen *et al.*, 2013).

Algunos otros estudios realizados en roedores indican que la PCP neonatal induce anomalías locomotoras a largo plazo, disfunción cognitiva (Depoortère *et al.*, 2005), alteración de la compuerta sensoriomotora (Wang *et al.*, 2001) y pérdida de neuronas GABAérgicas que contienen parvalbúmina acompañada de cambios en la autofagia (Jevtić *et al.*, 2016; Radonjić *et al.*, 2013), las cuales son características presentes en la esquizofrenia. Ya que agonistas directos de este receptor muestran ser neurotóxicos, se han usado otras estrategias terapéuticas para aumentar la actividad del NMDAR. Se ha encontrado que la hipofunción de NMDAR en las células piramidales excitadoras también produce una variedad de déficits relacionados con la esquizofrenia, en particular el aprendizaje desadaptativo y el recuerdo de la memoria. Además, el bloqueo de NMDAR en el tálamo perturba la comunicación talamocortical y la ablación de NMDAR en neuronas dopaminérgicas puede provocar una generalización excesiva en el aprendizaje asociativo, lo que podría relacionarse con el dominio de síntomas positivos (Bygrave *et al.*, 2019).

La función disminuida del receptor NMDA puede por lo tanto ser una predisposición o factor causante en la esquizofrenia. Una de las características que distingue el antagonismo de NMDAR de otras drogas psicotogénicas, tales como la anfetamina, es el grado al cual ellos producen déficits cognitivos frontales que imitan a la esquizofrenia. Estudios postmortem de esquizofrénicos indican anormalidades glutamatérgicas a nivel pre y post-sináptico (tabla 1). La hipofunción de NMDAR en vías de asociación cortical podría ser responsable de varios síntomas negativos y otros cognitivos. En ratones, la delección parcial de la subunidad NR1 del NMDAR causa las mismas anormalidades conductuales que la PCP; además, los animales sin NR1 presentan disminuida la recaptura de la (14C)-2-deoxiglucosa en CPF y en la corteza cingulada anterior (CCA), semejante a lo observado en pacientes esquizofrénicos crónicos.

Estudios en humanos empleando tomografía por emisión de positrones (PET) han mostrado un incremento en la ocupación del receptor de dopamina en el estriado después de la administración aguda de ketamina, sugiriendo un incremento en la liberación de DA. En contraste, la administración crónica de antagonistas de NMDAR produce disminución de la liberación de dopamina o hipoactividad de la misma en CPF. Se ha mostrado que tanto la PCP como la ketamina tienen efectos directos sobre receptores D2 y 5-HT₂. También que antagonistas de NMDAR pueden causar una liberación excesiva y compensatoria de glutamato, que puede sobreactivar receptores no-NMDAR no ocupados, incluyendo el ácido amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole-4-propionic (AMPA) y los receptores de tipo kainato (Meador-Woodruff *et al.*, 2001). Además, la hipofunción del receptor NMDA puede también inducir anormalidades en la plasticidad de neuronas alterando la conectividad sináptica (Miyamoto, 2003; Negrete-Díaz *et al.*, 2010, 2012a, 2012b, 2017).

Empleando hibridización *in situ* y autoradiografía del receptor, en estudios postmortem de cerebros de sujetos esquizofrénicos se ha mostrado una expresión alterada de los receptores de glutamato de tipo kainato (KAR) en CPF, no así en estriado. Fue evidente en CPF un incremento en la expresión del mRNA de la subunidad GluR7 o GluK3, y decremento en la expresión de mRNA de la subunidad KA2 o GluK5. También se encontró menor unión del [3H]kainato, restringida a la lámina infragranular de CPF. No se

encontró diferencia en la unión de KAR o de los niveles de mRNA de alguna subunidad en estriado ni en corteza occipital, sugiriendo que estos resultados pueden estar restringidos a corteza de asociación (Meador-Woodruff, 2001).

Si la hipofunción del NMDAR es central en la esquizofrenia (resultando en estimulación excesiva y degeneración neuronal excito-tóxica), entonces algunas estrategias dirigidas a corregir la disfunción glutamatérgica podrían ser neuroprotectoras contra el curso del deterioro en la enfermedad. El empleo de imagen por resonancia magnética funcional (fMRI) permite probar estas hipótesis e identificar regiones particularmente susceptibles a cambios neuronales progresivos, que pueden significar estados discretos de la esquizofrenia (Mathalon *et al.*, 2001).

Alteración en el sistema serotoninérgico

Recientemente se ha puesto atención en la participación de la serotonina (5-HT) en la patofisiología de la esquizofrenia. Hay varios puntos a considerar que hacen razonable lo anterior: 1) los receptores serotoninérgicos están involucrados en las propiedades psicotomiméticas y psicotogénicas de los alucinógenos (por ejemplo la dietilamida del ácido lisérgico, LSD); 2) el número de receptores corticales 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} está alterado en cerebros de esquizofrénicos (ver tabla 1); 3) los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} tienen un papel en el perfil terapéutico y/o efectos colaterales de antipsicóticos atípicos como la clozapina; 4) ciertos polimorfismos del gen del receptor 5-HT_{2A} están asociados con la esquizofrenia; 5) el papel trófico de la serotonina en el neurodesarrollo puede estar afectado en la esquizofrenia; 6) la activación de la CPF mediada por el receptor 5-HT_{2A} puede estar deteriorada en algunos esquizofrénicos; y 7) los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico son interdependientes y pueden estar simultáneamente afectados en la esquizofrenia (Carhart-Harris & Nutt, 2017).

Alteración en el sistema GABAérgico

Como se ha señalado antes, en el periodo gestacional la reelina puede regular el posicionamiento neuronal en la corteza cerebral. Ya en el cerebro del individuo adulto, la reelina es secretada por interneuronas GABAérgicas corticales (Impagnatiello *et al.*, 1998). En el cerebro de pacientes esquizofrénicos (Guidotti *et al.*, 2000) se ha observado una disminución de la liberación y recaptura de GABA, de la densidad del transportador de GABA y también de los niveles de la enzima ácido glutámico descarboxilasa. Por tanto, es probable que en los pacientes esquizofrénicos con función GABAérgica disminuida se encuentre menguada la habilidad para inhibir la actividad glutamatérgica. Varios estudios postmortem han mostrado pérdida de la función de interneuronas corticales en la esquizofrenia, esto incluye pérdida de varios marcadores de GABA en CPF y corteza cingulada. Por otra parte, células que expresan bajos niveles de parvalbúmina y de GAD67 es probable que reflejen una disfunción de interneuronas y, por tanto, un deterioro de la actividad inhibitoria en estas áreas. También se ha observado que el transportador de GABA se encuentra disminuido en la esquizofrenia, además existe un incremento en la subunidad alfa del receptor GABA-A, lo cual se ha interpretado como una compensación por el decremento en la inervación GABAérgica. También se ha reportado una reducción en la densidad de neuronas GABAérgicas en la corteza cingulada y en el hipocampo de pacientes esquizofrénicos (Lewis *et al.*, 2005).

Finalmente, aunque hay múltiples evidencias sobre GABA y esquizofrenia, se ha encontrado que el gen de neuregulina-1 (*NRG1*) regula a la baja los receptores de GABA-A en el hipocampo, sugiriendo que este factor es importante para la poda postnatal temprana de sinapsis GABAérgicas (Okada & Corfas, 2004). Por otra parte, el gen *DISC1* (*disrupted-in-schizophrenia 1*) presente en familias con elevada incidencia de esquizofrenia (Millar *et al.*, 2005) puede inactivarse in utero, mediante una inyección de sh-RNA, lo que conduce a una función alterada de las interneuronas en el ratón adulto (Niwa *et al.*, 2010). De esta manera, una disfunción en interneuronas a edad adulta parece ser una característica común de varias manipulaciones genéticas y no genéticas.

En cerebros de pacientes esquizofrénicos se reportó una reducción en la longitud de terminales tirosina hidroxilasa (TH) (Akil *et al.*, 1999), lo cual indica un decremento en la inervación dopaminérgica y reducida densidad de espinas dendríticas (Glantz & Lewis, 2000); esto sugiere una inervación anormal general. En suma, las evidencias sugieren la presencia de una inhibición insuficiente para modular la excitabilidad cortical, lo que eventualmente puede conducir al desarrollo de esquizofrenia.

Alteración en el sistema colinérgico

Existen estudios que sugieren una regulación anormal de las aferencias colinérgicas corticales en la esquizofrenia, sin embargo, hay discusión al respecto pues los resultados no son conclusivos, en su mayoría porque las alteraciones en la actividad de las neuronas colinérgicas no pueden ser registradas rápidamente mediante evaluaciones neuropatológicas de las enzimas que participan en la transmisión colinérgica. Aun así, algunos estudios han documentado un decremento en la densidad y expresión de receptores muscarínicos en la corteza cerebral de sujetos esquizofrénicos. Este resultado también se ha confirmado empleando tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) en pacientes no medicados. Se cree que este decremento podría ser una consecuencia de niveles anormalmente elevados de acetilcolina (ACh) extracelular. La supuesta participación de este sistema en la esquizofrenia proviene también de estudios psicofarmacológicos. Se ha propuesto que existe una hiperactividad colinérgica que media la sintomatología negativa, incluyendo el deterioro en la atención. Esta hipótesis coincide con opiniones como la que propone que la reactividad colinérgica cortical es elevada durante la exacerbación psicótica y que la actividad de este sistema covaría con perturbaciones en la actividad dopaminérgica (Sarter *et al.*, 2005).

La exposición accidental por largo tiempo a drogas colinomiméticas puede inducir síntomas psicóticos. También varios casos de exposición accidental a inhibidores de la colinesterasa indican que un persistente y anormal incremento de los niveles de ACh extracelular pueden producir o exacerbar la psicosis. Por otra parte, el empleo de drogas anticolinérgicas por

pacientes esquizofrénicos parece generar varios efectos subjetivos y funcionales benéficos, lo cual ha dado origen a la idea de que la inactivación del sistema colinérgico participa en la mediación de efectos benéficos en la esquizofrenia. Sin embargo, el grado al cual los efectos positivos pueden ser objetivos no está claro, tal como ocurre con el fumar y el estado de los receptores nicotínicos en la enfermedad. En resumen, la evidencia clínica y neuropatológica en relación con el papel del sistema colinérgico en la esquizofrenia es aún limitada (Sarter *et al.*, 2005).

Complicaciones medioambientales

Las alteraciones estructurales y funcionales señaladas previamente pueden originarse o ser disparadas por un acontecimiento adverso en el medioambiente interno o externo del individuo. Se ha reportado que eventos traumáticos durante etapas tempranas y críticas del desarrollo están asociados con la esquizofrenia, así como riesgos ambientales como el estrés y la malnutrición maternal y las infecciones prenatales.

Infecciones perinatales

Una variedad de infecciones maternas ha sido implicada en el riesgo para la esquizofrenia, se ha sugerido que en la respuesta inflamatoria ante una infección, las citocinas que produce la madre, la placenta o el feto pueden tener efectos sobre el desarrollo neuronal, en donde la citocinas regulan los procesos del neurodesarrollo implicados en la esquizofrenia, como programar la muerte celular y el desarrollo sináptico (Urakubo *et al.*, 2001). Asimismo, se ha observado que las infecciones bacterianas o virales durante el primer o segundo trimestre de gestación en humanos incrementan el riesgo de que se presenten anomalías del neurodesarrollo y, por consiguiente, la probabilidad de padecer un trastorno neuropsiquiátrico. En modelos animales de ratas gestantes, la exposición a lipopolisacáridos (bacterias) o a PoliI C (virus) entre los días 7 al 18 DG (día gestacional) provoca que las crías

desarrollen alteraciones similares a otros modelos animales de esquizofrenia (Baharnoori *et al.*, 2010, 2012).

También se ha reportado que la activación inmune en etapas prenatales produce pérdida neuronal severa y defectos en la migración neuronal, así como cambios en los sistemas dopaminérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos (Fatemi *et al.*, 2012; Meyer & stahl, 2009, Vuillermot *et al.*, 2010). Hasta el momento no está claro el mecanismo por el cual las infecciones maternas incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia. Sin embargo, el estudio de citocinas proinflamatorias acumula evidencia de que podrían ser las responsables, ya que las citocinas no sólo son elementos importantes del sistema inmune, sino que, además, tienen una profunda influencia sobre la proliferación, diferenciación, supervivencia y mantenimiento del embrión en general y, particularmente, del desarrollo del sistema nervioso, de forma que pueden modificar la expresión de genes involucrados en el direccionamiento axonal y de la arborización dendrítica, provocando que la comunicación neuronal sea deficiente o inadecuada en comparación con un desarrollo cerebral normal (Brown, 2011; Brown *et al.*, 2011; Urakubo *et al.*, 2001).

Complicaciones obstétricas

Por otra parte, se han demostrado tres grupos de complicaciones obstétricas, que están significativamente relacionadas con la esquizofrenia (Cannon *et al.*, 2002):

- a) Complicaciones durante el embarazo (sangrados continuos, preeclampsia, diabetes e incompatibilidad del grupo Rh).
- b) Crecimiento y desarrollo anormal fetal (nacimiento prematuro o bajo peso al nacer, malformación congénita, cabeza pequeña).
- c) Complicaciones del parto (atonía uterina, asfixia, cesárea).

La hipoxia fetal o el daño isquémico durante el desarrollo del cerebro puede ser un mecanismo asociado con la preeclampsia, la atonía uterina, asfixia y la cesárea (Buka *et al.*, 1993). La poda sináptica prematura en corteza cerebral ha sido implicada en la hipoxia fetal asociada con anomalías

estructurales del cerebro entre pacientes con episodios tempranos de esquizofrenia. Además, la hipoxia y la isquemia en bebés prematuros pueden causar hemorragias intra y periventriculares con consecuencias a largo plazo en el alargamiento ventricular, disminuyendo el volumen del hipocampo y alterando el cuerpo calloso (Van Erp *et al.*, 2002).

Exposición a radiación

Los estudios epidemiológicos han indicado un incremento en la incidencia de la esquizofrenia en descendientes de mujeres que han sido sujetas a irradiaciones en su primer trimestre. Estudios en monos Rhesus irradiados durante el periodo de la neurogénesis talámica in útero mostraron pérdida neuronal en núcleos talámicos específicos, así como un decremento en el neuropilo cortical durante la infancia, mostrando la deformación y pérdida de tejido talámico característico de pacientes esquizofrénicos (Schindler *et al.*, 2002).

Alteraciones genéticas

A pesar de que el componente genético es claro, al parecer se requiere que un estímulo ambiental precipite para la aparición de los síntomas, de modo que un ambiente benévolo favorece que la enfermedad no se exprese. La etiología de la esquizofrenia es multifactorial y refleja una interacción entre la vulnerabilidad genética y los contribuyentes ambientales. Los factores de riesgo ambientales, como las complicaciones del embarazo y el parto, el trauma infantil, la migración, el aislamiento social, la urbanidad y el abuso de sustancias, solos y en combinación, actuando en varios niveles a lo largo del tiempo, influyen en la probabilidad de que el individuo desarrolle el trastorno (Stilo & Murray, 2019). Existen numerosos factores ambientales y biológicos que interactúan con factores genéticos y contribuyen a la vulnerabilidad o resiliencia con respecto al desarrollo de trastornos mentales (Halldorsdottir & Binder, 2017). La mayoría de los trastornos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia, se estudia en sujetos vulnerables que no lograron hacer frente al estrés y no logran resultados positivos cuando encaran adver-

sidades y factores estresantes (Kahn *et al.*, 2015). Sobre este importante componente etiológico se puede señalar que estudios en familias con gemelos, los cuales se encuentran expuestos a entornos intrauterinos que difieren significativamente de los que son únicos. Estos entornos diversos podrían alterar el riesgo de esquizofrenia en gemelos y dificultar la generalización de los hallazgos en gemelos al estudiar el riesgo de esquizofrenia en la población general (Kleinhaus *et al.*, 2008).

La dificultad para identificar fuentes específicas de variación genética en regiones genómicas amplias ha sido una limitación clave para la disección molecular de casi todos los rasgos complejos de la esquizofrenia. Las numerosas regiones que han sido implicadas por escaneo genómico son todo un desafío, debido a la inconsistencia entre los estudios y a que son frecuentemente muy amplias, algunas veces conteniendo cientos de genes candidatos potenciales. Sin embargo, en cuanto a ciertos rasgos complejos se ha obtenido considerable progreso y se han identificado varios genes candidatos para la esquizofrenia.

El gen *DTNBP1* (proteína de unión de distrobrevina 1, o disbindina) fue identificado en un estudio de 270 casos de esquizofrenia de elevada incidencia en irlandeses. La disbindina es un componente del complejo protéico distrofina en la densidad postsináptica, tiene un papel en la plasticidad sináptica y en la transducción de señales. Por lo tanto, defectos en la función de la disbindina podrían afectar la transmisión sináptica y la regulación del receptor postsináptico durante el desarrollo, la adultez o ambos. Un segundo gen identificado es el de la neuroregulina 1 (*NRG1*), primeramente demostrado en una muestra islandica y subsecuentemente en una muestra escocesa. Es un interesante gen candidato para la esquizofrenia dado su importante papel en la migración neuronal, el desarrollo cerebral y por su cercana asociación con varios sistemas de neurotransmisión (Schwab & Wildenauer, 2009; Vereczkei & Mirnics, 2011).

Además, los genes *DISC-1* y *DISC-2* (interrumpidos en la esquizofrenia) son también genes candidatos en la susceptibilidad para esta enfermedad. En un extenso árbol genealógico escocés con una elevada tasa de esquizofrenia (47%) y desórdenes psiquiátricos relacionados, una translocación interrumpe *DISC-1* y *DISC-2*, ambos genes se localizan en el sitio Iq42.1. La función de estos genes, sin embargo, continúa investigándose (Millar

et al., 2005). Varias líneas de investigación se han enfocado también sobre el cromosoma 22q11; personas con síndrome de delección 22q11, también conocido como síndrome DiGeorge, tienen tasas altas de esquizofrenia entre 25-30% (Urakubo, 2001). Aunque ha sido difícil determinar cuál de los genes específicos en esta región genómica puede mediar la delección de 22q11, uno de los genes candidatos es el que codifica la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la enzima postsináptica que metaboliza la dopamina liberada.

Una aproximación común en la investigación de la variación genética en la esquizofrenia es comparar genes candidatos específicos de pacientes y sujetos sanos pareados. Cientos de estudios de este tipo han proporcionado evidencia para al menos tres genes que incrementan el riesgo de desarrollar esquizofrenia. El gen que codifica al receptor de serotonina 2A (*HTR2A*) se ha visto implicado, en un metanálisis de 28 reportes publicados; el gen del receptor de dopamina D3 se ha implicado de manera semejante en 48 reportes publicados (Lohmueller *et al.*, 2003). El tercer gen mencionado antes, el cual codifica a la COMT, aunque se asoció significativamente con la esquizofrenia en este metanálisis, se continúa considerando que contribuye a la etiología de la esquizofrenia.

Mediante análisis de microarreglos, llevados a cabo en estudios post-mortem, se han evaluado los niveles de expresión genética en cerebros de esquizofrénicos para continuar identificando genes candidatos. Se ha reportado que en la CPF dorsolateral de 12 esquizofrénicos se encontró regulación a la baja de un grupo de genes involucrados en la mielinización y/o función de los oligodendrocitos y que codifican a: 1) la MAL (*myelin and lymphocyte protein*); 2) la 2',3'-nucleotido cíclico; 3) la 3'-phosphodiesterasa; 4) de la glicoproteína asociada a la mielina; 5) de la transferrina; 6) la gelsoлина y 7) del receptor de la neuregulina Her3.

En otro estudio con microarreglos, en CPF de esquizofrénicos, estaba involucrada la expresión de genes que codifican proteínas que regulan la secreción presináptica; los productos genéticos afectados incluyeron: 1) al factor sensible a N-etilmaleimida, 2) a la sinapsina II y 3) la expresión del gen que codifica al regulador 4 de la señalización por proteína G (*RGS4*), el cual puede regular la duración de la señalización intracelular mediada por esta proteína, que también se encontró reducida. De manera interesante, el

RGS4 mapea a 1q21-22, una región cromosómica que ha sido implicada en la esquizofrenia por linaje familiar (Miyamoto *et al.*, 2003).

El receptor de glutamato de tipo kainato (KAR) ha mostrado tener un papel relevante en la modulación de la liberación de glutamato y de GABA, y se ha asociado a diversos trastornos mentales (Negrete-Díaz *et al.*, 2018, 2022). Recientemente se mostró que *GRIK3*, el gen que codifica para el receptor de KA3 (formado por la subunidad GluR7 ahora llamada GluK3), contiene un polimorfismo funcional que lleva a la sustitución de una serina por una alanina en la posición 310 de la secuencia proteínica, de modo que se ha estudiado tal polimorfismo denominado ser310ala *GRIK3* en 99 pacientes esquizofrénicos y 116 normales. Se encontró una diferencia significativa en la distribución del genotipo. Estos datos sugieren un papel potencial de *GRIK3* en la susceptibilidad a la esquizofrenia (Begni *et al.*, 2002), en población italiana. Posteriormente se replicó el estudio con una muestra mayor, con $n = 160$ para ambos grupos de comparación en una población china, encontrándose que la distribución de genotipos y alelos de *GRIK3* (T928G) no era significativamente diferente entre esquizofrénicos y sujetos sanos, al menos en chinos (Lai *et al.*, 2005). Un estudio más reciente y exhaustivo en una población de japoneses, de 100 casos-control pareados, buscó una relación entre la esquizofrenia y varios polimorfismos simples presentes en toda la región de los genes *GRIK3*, *GRIK4* y *GIRK5* (que codifican para GluR7, KA1 y KA2/ ó GluK3-5, respectivamente), seleccionando 16, 24 y 5 polimorfismos de nucleótidos simples (SNP) en cada región, respectivamente. Concluyeron que ninguno de los SNP en las regiones de estos tres genes tiene un papel relevante en la esquizofrenia en población japonesa (Shibata *et al.*, 2006).

Finalmente, además de otros estudios en neuronas de corteza orbito-frontal izquierda y derecha de individuos esquizofrénicos, se ha mostrado un decremento en la densidad del KAR (GluR5-7 o GluK1-3). Se encontró una significativa disminución (21%) en la densidad numérica de neuronas positivas al KAR, no hubo correlación con la edad de la muerte, el intervalo postmortem u otras posibles neuropatologías. Estos resultados refuerzan la idea de que hay actividad glutamatérgica reducida en corteza frontal en pacientes esquizofrénicos (Garey *et al.*, 2006).

Con todo lo descrito anteriormente, es evidente que en la esquizofrenia

los sistemas neurotransmisores más estudiados se encuentran funcionando fuera de lo normal; sin embargo, si este desbalance se debe al trastorno en sí mismo, o bien a otra causa, y que ello lleve a la expresión de los diferentes síntomas es un tema que progresivamente se irá dilucidando, lo cual permitirá comprender mejor el origen, manifestación y eventuales estrategias de tratamiento en la esquizofrenia.

Conclusión

Actualmente es totalmente aceptado que la esquizofrenia es un trastorno de origen orgánico, con residencia en el cerebro, con un muy probable origen en una alteración del neurodesarrollo, que podría ser adicional al componente genético. Su etiología es multifactorial y multisistémica, al parecer no hay neurotransmisor estudiado que no se vea afectado. Sin embargo, y a pesar de ser incurable a la fecha, al conocer todas estas variables que influyen o participan como detonantes se cuenta con información que orienta sobre posibles estrategias de prevención, a nivel de hipótesis, donde una de las más importantes es crear un ambiente favorable al individuo, de modo que, aunque el sujeto posea la vulnerabilidad, el trastorno no se exprese, y de ocurrir, sea dentro de un ambiente manejable, tanto por el individuo como por su grupo de apoyo.

Referencias

- Abi-Dargham, A., Xu, X., Thompson, J. L., Gil, R., Kegeles, L. S., Urban, N., Narendran, R., Hwang, D. R., Laruelle, M., & Slifstein, M. (2012). Increased prefrontal cortical D₁ receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [¹¹C]NNC112. *Journal of Psychopharmacology*, 26(6), 794-805. <https://doi.org/10.1177/0269881111409265>
- Akil, M., Pierri, J. N., Whitehead, R. E., Edgar, C. L., Mohila, C., Sampson, A. R., & Lewis, D. A. (1999). Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 156(10), 1580-1589. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.10.1580>
- Andreasen, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Review*, 31(2-3), 106-112.

- Arnold, S. (1999). Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Development and Psychopathology*, 11(3), 439-456.
- Baharnoori, M., Bartholomeusz, C., Boucher, A. A., Buchy, L., Chaddock, C., Chiliza, B., Föcking, M., Fornito, A., Gallego, J. A., Hori, H., Huf, G., Jabbar, G. A., Kang, S. H., El Kissi, Y., Merchán-Naranjo, J., Modinos, G., Abdel-Fadeel, N. A. M., Neubeck, A.-K., Ng, H. P., ... DeLisi, L. E. (2010). The 2nd Schizophrenia International Research Society Conference, 10-14 April 2010, Florence, Italy: Summaries of oral sessions. *Schizophrenia Research*, 124(1-3). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.008>
- Baharnoori, M., Bhardwaj, S. K., & Srivastava, L. K. (2012). Neonatal behavioral changes in rats with gestational exposure to lipopolysaccharide: a prenatal infection model for developmental neuropsychiatric disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 444-456.
- Begni, S., Popoli, M., Moraschi, S., Bignotti, S., Tura, G. B., & Gennarelli, M. (2002). Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7(4), 416-418. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000987>
- Brown A. S. (2011). Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00063>
- Brown, A. S., Vinogradov, S., Kremen, W. S., Poole, J. H., Bao, Y., Kern, D., & McKeague, I. W. (2011). Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Research*, 188(2), 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.020>
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., & Lipsitt, L. P. (1993). Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis. A prospective study. *Archives of general psychiatry*, 50(2), 151-156. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820140077009>
- Bygrave, A. M., Kilonzo, K., Kullmann, D. M., Bannerman, D. M., & Kätzel, D. (2019). Can N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia be localized to an individual cell type?. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 835.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091-1120.
- Curran, T., & D'Arcangelo, G. (1998). Role of reelin in the control of brain development. *Brain Research Review*, 26(1-2), 285-294.
- Depoortère, R., Dargazanli, G., Estenne-Bouhtou, G., Coste, A., Lanneau, C., Desvignes, C., Poncelet, M., Heulme, M., Santucci, V., Decobert, M., Cudenneq, A., Voltz, C., Boulay, D., Terranova, J. P., Stemmelin, J., Roger, P., Marabout, B., Sevrin, M., Vigé, X., ... Scatton, B. (2005). Neurochemical, electrophysiological and pharmacological profiles of the selective inhibitor of the Glycine Transporter-1 SSR504734, a potential new type of antipsychotic. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 1963-1985.
- Driesen, N. R., McCarthy, G., Bhagwagar, Z., Bloch, M., Calhoun, V., D'Souza, D. C., Gueorguieva, R., He, G., Ramachandran, R., Suckow, R. F., Anticevic, A., Morgan, P. T., & Kry-

- tal, J. H. (2013). Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans. *Molecular psychiatry*, 18(11), 1199-1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.194>
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D., & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917-6922.
- Fatemi, S. H., Folsom, T. D., Rooney, R. J., Mori, S., Kornfield, T. E., Reutiman, T. J., Kneeland, R. E., Liesch, S. B., Hua, K., Hsu, J., & Patel, D. H. (2012). The viral theory of schizophrenia revisited: abnormal placental gene expression and structural changes with lack of evidence for H1N1 viral presence in placentae of infected mice or brains of exposed offspring. *Neuropharmacology*, 62(3), 1290-1298. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.011>
- Garey, L. J., Von Bussmann, K. A., & Hirsch, S. R. (2006). Decreased numerical density of kainate receptor-positive neurons in the orbitofrontal cortex of chronic schizophrenics. *Experimental Brain Research*, 173(2), 234-242. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0396-8>
- Girgis, R. R., Slifstein, M., D'Souza, D., Lee, Y., Periclou, A., Ghahramani, P., Laszlovszky, I., Durgam, S., Adham, N., Nabulsi, N., Huang, Y., Carson, R. E., Kiss, B., Kapás, M., Abi-Dargham, A., & Rakhit, A. (2016). Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology*, 233(19-20), 3503-3512.
- Glantz, L. A., & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 65-73. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65>
- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D. R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., & Costa, E. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1061-1069.
- Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E., & Joyce, J. N. (1997). Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Archives of General Psychiatry*, 54(3), 225-232.
- Hall, J., Trent, S., Thomas, K. L., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2015). Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biological Psychiatry*, 77(1), 52-58.
- Halldorsdottir, T., & Binder, E. B. (2017). Gene x environment interactions: from molecular mechanisms to behavior. *Annual Review of Psychology*, 68, 215-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044053>
- Hodgson, N. W., Waly, M. I., Trivedi, M. S., Power-Charnitsky, V. A., & Deth, R. C. (2019). Methylation-related metabolic effects of D4 dopamine receptor expression and activation. *Translational Psychiatry*, 9(1), 295.
- Howes, O. D., Kambaitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S.

- (2012a). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776-786.
- Howes, O. D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012b). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69(8), 776-786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Impagnatiello, F., Guidotti, A. R., Pesold, C., Dwivedi, Y., Caruncho, H., Pisu, M. G., Uzunov, D. P., Smalheiser, N. R., Davis, J. M., Pandey, G. N., Pappas, G. D., Tueting, P., Sharma, R. P., & Costa, E. (1998). A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(26), 15718-15723.
- Jevtić, G., Nikolić, T., Mirčić, A., Stojković, T., Velimirović, M., Trajković, V., Marković, I., Trbovich, A. M., Radonjić, N. V., & Petronijević, N. D. (2016). Mitochondrial impairment, apoptosis and autophagy in a rat brain as immediate and long-term effects of perinatal phencyclidine treatment - influence of restraint stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 66, 87-96.
- Joyce, J. N., & Meador-Woodruff, J. H. (1997). Linking the family of D2 receptors to neuronal circuits in human brain: insights into schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 16(6), 375-384.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>
- Kleinhaus, K., Harlap, S., Perrin, M. C., Manor, O., Calderon-Margalit, R., Friedlander, Y., & Malaspina, D. (2008). Twin pregnancy and the risk of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 105(1-3), 197-200. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.017>
- Lai, I. C., Liou, Y. J., Chen, J. Y., & Wang, Y. C. (2005). No association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 gene ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 51(4):211-213.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., & Innis, R. (1999). Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biological Psychiatry*, 46(1), 56-72.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., & Volk, D. W. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(4), 312-324. <https://doi.org/10.1038/nrn1648>
- Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., & Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33(2), 177-182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>
- Marenco, S., & Weinberger, D. (2000). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave. *Development and Psychopathology*, 12(3), 501-527.

- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(2), 148-157.
- Maynard, T. M., Sikich, L., Lieberman, J. A., & LaMantia, A. S. (2001). Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *27*(3): 457- 476.
- Meador-Woodruff, J. H., Davis, K. L., & Haroutunian, V. (2001). Abnormal kainate receptor expression in prefrontal cortex in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *24*(5), 545-552.
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, *11*(1), 34.
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (2009). The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *119*(1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01317.x>
- Millar, J. K., Pickard, B. S., Mackie, S., James, R., Christie, S., Buchanan, S. R., Malloy, M. P., Chubb, J. E., Huston, E., Baillie, G. S., Thomson, P. A., Hill, E. V., Brandon, N. J., Rain, J.-C., Camargo, L. M., Whiting, P. J., Houslay, M. D., Blackwood, D. H. R., Muir, W. J., & Porteous, D. J. (2005). DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*, *310*(5751), 1187-1191. <https://doi.org/10.1126/science.1112915>
- Miyamoto, S., LaMantia, A. S., Duncan, G. E., Sullivan, P., Gilmore, J. H., & Lieberman, J. A. (2003). Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Molecular Interventions*, *3*(1), 27-39.
- Negrete-Díaz, J. V., Baltazar-Gaytán, E., Bringas, M. E., Vázquez-Roque, R. A., Newton, S., Aguilar-Alonso, P., León-Chávez, B. A., & Flores, G. (2010). Neonatal ventral hippocampus lesion induces increase in NO levels which is attenuated by subchronic haloperidol treatment. *Synapse*, *64*(12), 941-947.
- Negrete-Díaz, J. V., Falcón-Moya, R., & Rodríguez-Moreno, A. (2022). Kainate receptors: from synaptic activity to disease. *The FEBS Journal*, *289*(17), 5074-5088. <https://doi.org/10.1111/febs.16081>
- Negrete-Díaz, J. V., Sihra, T. S., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2018). Non-canonical mechanisms of presynaptic kainate receptors controlling glutamate release. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*(128). <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00128>
- Negrete-Díaz, J. V., Duque-Feria, P., Andrade-Talavera, Y., Carrión, M., Flores, G., & Rodríguez-Moreno, A. (2012). Kainate receptor-mediated depression of glutamatergic transmission involving protein kinase A in the lateral amygdala. *Journal of neurochemistry*, *121*(1), 36-43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07665.x>
- Niwa, M., Kamiya, A., Murai, R., Kubo, K. I., Gruber, A. J., Tomita, K., Lu, L., Tomisato, S., Jaaro-Peled, H., Seshadri, S., Hiyama, H., Huang, B., Kohda, K., Noda, Y., O'Donnell, P., Nakajima, K., Sawa, A., & Nabeshima, T. (2010). Knockdown of DISC1 by in utero gene transfer disturbs postnatal dopaminergic maturation in the frontal cortex and leads to adult behavioral deficits. *Neuron*, *65*(4), 480-489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.019>

- Okada, M., & Corfas, G. (2004). Neuregulin1 downregulates postsynaptic GABAA receptors at the hippocampal inhibitory synapse. *Hippocampus*, 14(3), 337-344.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., & Toru, M. (1997). Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385(6617), 634-646.
- Radonjić, N. V., Jakovcevski, I., Bumbaširević, V., & Petronijević, N. D. (2013). Perinatal phencyclidine administration decreases the density of cortical interneurons and increases the expression of neuregulin-1. *Psychopharmacology*, 227(4), 673-683.
- Rodríguez Moreno, A. (2000). *Papel de los receptores de kainato en la regulación de la transmisión sináptica gabaérgica* [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Biblio-e Archivo. <http://hdl.handle.net/10486/673642>
- Rodríguez-Moreno, A., & Sihra, T. S. (2004). Presynaptic kainate receptor facilitation of glutamate release involves protein kinase A in the rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 557(Pt. 3), 733-745. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.065029>
- Sarter, M., Hasselmo, M. E., Bruno, J. P., & Givens, B. (2005). Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 48(1), 98-111. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.08.006>
- Sawa, A., & Snyder, S. H. (2002). Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296(5568), 692-695.
- Schindler, M. K., Wang, L., Selemon, L. D., Goldman-Rakic, P. S., Rakic, P., & Csernansky, J. G. (2002). Abnormalities of thalamic volume and shape detected in fetally irradiated rhesus monkeys with high dimensional brain mapping. *Biological Psychiatry*, 51(10), 827-837. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01341-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01341-5)
- Schwab, S. G., & Wildenauer, D. B. (2009). Update on key previously proposed candidate genes for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 147-153. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328325a598>
- Shibata, H., Aramaki, T., Sakai, M., Ninomiya, H., Tashiro, N., Iwata, N., Ozaki, N., & Fukumaki, Y. (2006). Association study of polymorphisms in the GluR7, KA1 and KA2 kainate receptor genes (GRIK3, GRIK4, GRIK5) with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 141(1), 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.015>
- Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-genetic factors in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 21(10), 100. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1091-3>
- Urakubo, A., Jarskog, L. F., Lieberman, J. A., & Gilmore, J. H. (2001). Prenatal exposure to maternal infection alters cytokine expression in the placenta, amniotic fluid, and fetal brain. *Schizophrenia Research*, 47(1), 27-36. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00032-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00032-3)
- Van Erp, T. G., Saleh, P. A., Rosso, I. M., Huttunen, M., Lönnqvist, J., Pirkola, T., Salonen, O., Valanne, L., Poutanen, V. P., Standertskjöld-Nordenstam, C. G., & Cannon, T. D. (2002). Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings,

- and healthy unrelated volunteers. *The American Journal of Psychiatry*, 159(9), 1514-1520. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1514>
- Vereczkei, A., & Mirnics, K. (2011). Genetic predisposition to schizophrenia: what did we learn and what does the future hold?. *Neuropsychopharmacologia Hungarica: a Magyar Pszichofarmakologiai Egyesület Lapja = Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 13(4), 205-210.
- Vuillermot, S., Weber, L., Feldon, J., & Meyer, U. (2010). A longitudinal examination of the neurodevelopmental impact of prenatal immune activation in mice reveals primary defects in dopaminergic development relevant to schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(4), 1270-1287. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5408-09.2010>
- Wang, C., McClinnis, J., Ross-Sanchez, M., Shinnick-Gallagher, P., Wiley, J. L., & Johnson, K. M. (2001). Long-term behavioral and neurodegenerative effects of perinatal phenylcyclidine administration: implications for schizophrenia. *Neuroscience*, 107(4), 535-550