

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos moleculares de la esquizofrenia

Fecha de recibido:
21 de agosto de 2022.

Fecha de aprobación:
14 de febrero de 2023.

Molecular mechanisms of schizophrenia / Mecanismos moleculares da esquizofrenia

Nicolás Laverde-Sudupe¹, Angela Lizeth Giraldo-Serna¹, Lina Vanessa Becerra Hernández².

RESUMEN

La etiología de la esquizofrenia no está totalmente dilucidada. Se conocen más de 100 diferentes loci de genes relacionados con esquizofrenia, la mayoría de los cuales codifican moléculas asociadas a los sistemas de neurotransmisores o al neurodesarrollo. Las primeras abarcan receptores de los neurotransmisores como dopamina, GABA o glutamato y de otros neurotransmisores con menor relación, como la serotonina y la acetilcolina. También están implicadas diversas enzimas relacionadas con el metabolismo, cotransportadores y algunas proteínas intracelulares involucradas en la degradación o síntesis de dichos neurotransmisores. Entre las moléculas que intervienen en el neurodesarrollo están los factores neurotróficos (BDNF, DISC1, NRG1) y las proteínas del complemento C3 y C4, que median la respuesta inflamatoria y la poda sináptica durante el desarrollo temprano. Los productos de la producción genética involucrados en la etiología de la esquizofrenia aportan a la vulnerabilidad selectiva o al proceso de lesión que se instaura o progresa en el paciente, por tanto, su estudio es de relevancia para la comprensión de los fenómenos clínicos propios de la enfermedad.

Palabras clave: esquizofrenia; genes; neurodesarrollo; neurotransmisores; mecanismos moleculares.

Forma de citar este artículo:
Laverde-Sudupe N, Giraldo-Serna AL, Becerra LV.
Mecanismos moleculares de la esquizofrenia. Med UPB. 2023;42(2):44-51.
DOI:10.18566/medupb.v42n2.a06

ABSTRACT

The etiology of schizophrenia is not fully elucidated. More than 100 different gene loci related to schizophrenia are known, most of which encode molecules associated with neurotransmitter systems or neurodevelopment. These include receptors for neurotransmitters such as dopamine, GABA, or glutamate, as well as other neurotransmitters with less direct relevance, such as serotonin and acetylcholine. Various enzymes involved in metabolism, cotransporters, and intracellular proteins involved in the degradation or synthesis of said neurotransmitters are also implicated. Among the molecules involved in neurodevelopment are neurotrophic factors (BDNF, DISC1, NRG1) and complement proteins C3 and C4, which mediate the inflammatory response and synaptic pruning during early development. The genetic products involved in the etiology of schizophrenia contribute to selective vulnerability or the process of injury that is established or progresses in the patient. Therefore, their study is relevant to the understanding of the clinical phenomena associated with the disease.

Keywords: schizophrenia; genes; neurodevelopment; neurotransmitters; molecular mechanisms.

RESUMO

A etiologia da esquizofrenia não está totalmente elucidada. Mais de 100 diferentes loci de genes relacionados à esquizofrenia são conhecidos, a maioria dos quais codifica moléculas associadas a sistemas de neurotransmissores ou neurodesenvolvimento. O primeiro inclui receptores para neurotransmissores como dopamina, GABA ou glutamato e outros neurotransmissores menos relacionados, como serotonina e acetilcolina. Também estão envolvidas várias enzimas relacionadas com o metabolismo, cotransportadores e algumas proteínas intracelulares envolvidas na degradação ou síntese dos referidos

¹ Semillero de Innovadores en Salud, ISSEM PUJ Cali, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

² Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Cali, Colombia.

Dirección de correspondencia:
Nicolás Laverde Sudupe.
Correo electrónico:
nicolaslaverdesudupe@javerianacali.edu.co

neurotransmisores. Entre as moléculas envolvidas no neurodesenvolvimento estão os fatores neurotróficos (BDNF, DISC1, NRG1) e as proteínas do complemento C3 e C4, que medeiam a resposta inflamatória e a poda sináptica durante o desenvolvimento inicial. Os produtos da produção genética envolvidos na etiologia da esquizofrenia contribuem para a vulnerabilidade seletiva ou para o processo de lesão que se instala ou progride no paciente, portanto, seu estudo é relevante para a compreensão dos fenômenos clínicos da esquizofrenia.

Palavras-chave: esquizofrenia; genes; neurodesenvolvimento; neurotransmisores; mecanismos moleculares.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por síntomas positivos, como alucinaciones, delirios y discurso desorganizado; síntomas negativos, como apatía o introversión; y síntomas de disfunción cognitiva, como las alteraciones ejecutivas. El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la evaluación clínica. Las descripciones narrativas tempranas del trastorno fueron reemplazadas por criterios diagnósticos codificados en el DSM-5¹.

A menudo, los síntomas positivos son los motivos de consulta del paciente o de las personas que lo rodean. Sin embargo, son los síntomas negativos (la desmotivación y el retraimiento social) y los síntomas cognitivos (incluido los déficits en memoria de trabajo, función ejecutiva y velocidad de procesamiento) los que generan el deterioro más marcado y la mayor discapacidad producida por el trastorno. La esquizofrenia suele manifestarse clínicamente antes de los 25 años, sus síntomas se prolongan durante toda la vida y afectan todas las esferas sociales. Los signos y síntomas son variados, hoy en día se habla más de un grupo de trastornos con presentaciones diversas².

Esta enfermedad constituye un problema de salud pública, con una prevalencia global de alrededor del 1%, razón por la cual ha habido gran interés en dilucidar los mecanismos biológicos de su origen y progresión. Existe evidencia alrededor de la heredabilidad genética, los factores de riesgo ambientales (infecciones, complicaciones perinatales, sustancias psicoactivas como el cannabis), las alteraciones en la cantidad y distribución de algunos neurotransmisores, la alteración de circuitos neuronales, la disminución del número de neuronas en etapas tempranas del desarrollo y el aumento de la actividad del sistema inmune³.

La presente revisión tiene como objetivo realizar una síntesis de los genes implicados y ampliar aspectos relacionados con los neurotransmisores y las moléculas del neurodesarrollo en el contexto de la esquizofrenia. Esto con el fin de resaltar el aporte de la biología y la genética en el campo de los trastornos mentales. El reconocimiento de las alteraciones neuroquímicas y del

desarrollo en la esquizofrenia facilitan su comprensión y abordaje clínico, así como el diseño de tratamientos mediados por la elección de blancos moleculares potenciales. Esos conceptos también constituyen un punto de justificación y partida para el fomento de la promoción de la salud y la prevención de la entidad. En el caso de los neurotransmisores, porque su producción, regulación y degradación está en relación con factores ambientales y, en el caso del neurodesarrollo, porque sus últimos períodos (críticos para la esquizofrenia) implican las podas sinápticas durante la adolescencia.

TEMA CENTRAL

El papel de los neurotransmisores

Los estudios en gemelos han reportado que la heredabilidad de la esquizofrenia es del 79%-81%⁴. Se han descrito variantes en el número de copias, polimorfismos de nucleótidos sencillos y mutaciones presentes en los individuos afectados y se han encontrado más de 100 loci que llevan al individuo a ser vulnerable a desarrollar la enfermedad. Dentro de estos genes, el 75% codifican para proteínas específicas (de estos, 40% mutaciones de gen único), un 8% presenta alteración en segmentos de 20 kb de un cromosoma y el resto incluye otros tipos de cambios. Se debe tener en cuenta que la vulnerabilidad selectiva, con bases genéticas, está en constante interacción con factores exógenos disparadores de las alteraciones asociadas a la esquizofrenia, es una interacción genes-ambiente, característica de este espectro patológico⁵.

Los genes (Tabla 1) más notables y estudiados en primer lugar, son los que codifican para el receptor de dopamina tipo 2 (DRD2) y para la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), directamente relacionada con la degradación de la dopamina. El papel de estos elementos dopaminérgicos se relaciona con la esquizofrenia como una patología con una saliencia aberrante, donde se presta atención a estímulos inadecuados, que se proyectan en delirios y alucinaciones. De hecho, los

Tabla 1. Tabla de genes relacionados a los mecanismos moleculares de la esquizofrenia.

Gen	Loci	OMIM (50)	Descripción
Neurotransmisores			
DRD2	11q23.2	126450	El receptor dopaminérgico D2 está acoplado a proteína G y se localiza en las neuronas dopaminérgicas postsinápticas
COMT	22q11.21	116790	COMT es una de las enzimas de los mamíferos involucrada en la degradación de catecolaminas
HTR2	13q14.2	182135	El receptor nicotínico de acetilcolina predominante en la corteza frontal. Se ha descrito que está "improntado" por el alelo materno
CHRNA7	15q13.3	118511	Hace parte de la superfamilia de receptores iónicos de acetilcolina que median la transmisión de sinapsis. Su expresión se relaciona en cierta medida con la demencia tipo Alzheimer
NMDA	8q24.3	138251	Representa un canal iónico regulado por la unión de glutamato. Su actividad se relaciona con el aumento o el bloqueo de la expresión del BDNF, según la neurona
GAD1	2q31.1	605363	Codifica para la enzima que cataliza la conversión del ácido glutámico a GABA. La isoforma GAD67 juega un papel esencial en el desarrollo neuronal y la sinaptogénesis
GAD2	10p12.1	138275	Codifica para la enzima glutamato decarboxilasa, que cataliza la formación de ácido L-glutámico a GABA. Se ha implicado al síndrome de la persona rígida y la diabetes insulino-dependiente
SLC12A5	20q13.12	606726	Codifica para el cotransportador potasio-cloro tipo 2 (KCC2), el cual es un extrusor importante del cloro intracelular. Solo se expresa en el sistema nervioso central
SLC12A2	5q23.3	600840	Codifica para el cotransportador de sodio, potasio y cloro. Está involucrado en el movimiento del cloro a través del epitelio secretorio y absorbivo. Se ha descrito su papel principal en la sordera autosómica dominante, el síndrome Delpire-McNeill y el síndrome Kilquist
DARPP32	17q12	604399	Codifica para una proteína blanco de la acción de dopamina y glutamato. Su acción puede ser tanto inhibitoria de tipo quinasa o fosfatasa
Neurodesarrollo			
DISC1	1q42.2	605210	Regula muchos aspectos de la neurogénesis embrionaria y adulta. Dentro de sus muchas acciones, interactúa con la fosfodiesterasa 4B, (PDE4B), gen implicado en la susceptibilidad a la esquizofrenia. El DISC1 es un gen relacionado directamente con la susceptibilidad genética de padecer esquizofrenia
DTNBP1	6p22.3	607145	Codifica para la disbindina, un componente de la biogénesis del complejo 1 de organelas relacionadas al lisosoma (BLOC-1). Modula las funciones cerebrales prefrontales y fenotipos psiquiátricos, como el de la esquizofrenia, así como el desarrollo neuronal y la liberación de los neurotransmisores
NRG1	8p12	142445	Codifica la neuroleína-1, proteína de señalización que media la interacción celular y juega un rol principal del crecimiento de órganos. En la esquizofrenia se ha encontrado un aumento en esta proteína en la corteza prefrontal, relacionándola con la supresión de los receptores NMDA
BDNF	11p14.1	113505	Es un factor de supervivencia inducido por las neuronas corticales y es necesario para la supervivencia de las neuronas estriadas. Es un mediador sináptico de plasticidad en diferentes áreas del cerebro
C4A	6p21.33	120810	Codifica la forma ácida del factor del complemento 4, parte de la vía de activación clásica del complemento. Crea un trímero para permitir la interacción complejo antígeno-anticuerpo
C4B	6p21.33	120820	Codifica para la forma básica del factor del complemento 4, que junto a C4A, hace parte de la activación de la vía clásica del complemento. Es un monómero que se autocliva y produce un trímero que funciona como una superficie de interacción entre antígeno y anticuerpo

Fuente: elaboración propia con base en las referencias⁴⁻⁷.

antipsicóticos típicos, como el haloperidol, son antagonistas de los receptores de dopamina tipo 2 y ejercen un efecto neuroléptico o disociador de los síntomas⁶. La hipótesis dopaminérgica, por lo tanto, adjudica los síntomas positivos presentes en estos pacientes a un aumento significativo de la dopamina en las vías nigroestriatal y mesolímbica, lo cual afecta los sectores corticales prefrontales y sus funciones relacionadas de forma transitoria en el marco de “tormentas dopaminérgicas”⁷.

Se han reportado alteraciones en otros genes que codifican para receptores de neurotransmisores, como los 5HT2A de serotonina, el receptor nicotínico CHRNA7 para acetilcolina, el receptor para el péptido intestinal vasoactivo o genes implicados en la activación y regulación de receptores de glutamato, en especial de los receptores ionotrópicos tipo NMDA⁸. Todo esto ha contribuido a una comprensión más amplia de la esquizofrenia como una entidad con desbalance neuroquímico en varios sistemas de neurotransmisión y a la aparición de formas alternativas de manejo farmacológico de la entidad, tal es el caso de los antipsicóticos atípicos, con menos efectos adversos o aplicables a perfiles específicos de pacientes según sus síntomas⁹. Se ha descrito un papel neuroprotector para los receptores nicotínicos CHRNA7, a través de señalización intracelular que influye sobre vías de crecimiento, desarrollo y en supervivencia celular, como Wnt/ β catenina y PI3K/ AKT/ mTOR. Este papel se ha observado consistente en grupos neuronales dopaminérgicos del complejo sustancia negra que cuentan con una densidad alta de estos receptores, lo cual podría explicar que las alteraciones en los mismos tengan implicaciones en el desarrollo de distintas patologías del sistema dopaminérgico^{10,11}.

En cuanto al papel del glutamato, hay bastante evidencia de la hipofunción de los receptores de tipo NMDA y su relación con el desarrollo de la esquizofrenia, debido a que dicha reducción en la función puede contribuir a la pérdida de acción inhibitoria de las interneuronas sobre las neuronas piramidales corticales. El papel excitotóxico del glutamato ha sido estudiado de forma amplia e incluso contribuye con la muerte celular a través de la elevación drástica de niveles de calcio intracelular y la activación subsecuente de calpaínas y caspasas. Así mismo, se ha considerado que la disfunción glutamatérgica afecta la liberación de dopamina desde los sectores del tallo cerebral que reciben aferencias corticales para su regulación^{7,12}.

También se cuenta con evidencia de la interacción serotonina-dopamina, importante en el caso de la sintomatología negativa y la disfunción cognitiva. Se postula que, aunque los síntomas positivos se relacionan con incrementos de dopamina en etapas y momentos del cuadro clínico, la disfunción “entre crisis” de los pacientes corresponde a una disminución de la señalización dopa-

minérgica en la corteza prefrontal, donde la acción “inhibitoria” de la serotonina sobre el sistema dopaminérgico empeoraría los síntomas negativos¹³. De hecho, así como la señalización dopaminérgica favorece el predominio de la actividad de la red neuronal de saliencia, que juega un papel durante los síntomas positivos, la señalización serotoninérgica, por el contrario, favorece el predominio de la actividad de la red neuronal por defecto. La activación de esta última disminuiría las posibilidades de paso a estados de tareas ejecutivas durante los períodos de síntomas negativos y explicaría parcialmente la alteración cognitiva a largo plazo en los pacientes¹⁴. El conocimiento de estas complejas interacciones da paso al uso de los llamados antipsicóticos atípicos, con una constante más rápida de disociación del receptor D2 y una marcada ocupación de receptores de serotonina 5HT2A, lo que contribuye a un balance entre estos neurotransmisores^{15,16,17}.

De igual modo, múltiples estudios han documentado cambios significativos en la expresión de transcritos característicos del sistema GABA. Como la expresión alterada de las enzimas descarboxilasas de ácido glutámico 1 y 2 (GAD1 y GAD2) que median la síntesis del neurotransmisor, de proteínas y de neuropéptidos expresados por las interneuronas gabaérgicas corticales (como la parvalbúmina, la colecistoquinina y el neuropéptido Y), algunas subunidades de receptores GABA (GABRA1-2, GABRA4-6 y GABRD) y los cotransportadores para el establecimiento de los gradientes de cloro y la maduración del sistema gabaérgico durante el neurodesarrollo (como el cotransportador de sodio-cloruro-potasio 1 NKCC1 y el cotransportador de cloro-potasio 2 KCC2)¹⁸⁻²⁰.

También se han descrito mutaciones en genes que codifican para proteínas intracelulares, como la calcineurina, algunas fosfatasa o proteínas como la DARPP-32, involucradas en cascadas de señalización en varios contextos, principalmente en las neuronas GABA espinosas medianas del estriado. De esta manera, se refuerza la idea de que los núcleos de la base y los circuitos corticoestriatales son aspectos neurobiológicos implicados en la esquizofrenia^{21,22}.

Moléculas asociadas al neurodesarrollo

El sistema nervioso central experimenta un incremento drástico en la formación de sinapsis en las primeras etapas posnatales, seguido de un período de poda sináptica fisiológica. La poda de las sinapsis redundantes en esta etapa temprana es fundamental para mantener las conexiones más fuertes, mientras se eliminan las más débiles, de forma que se asegura una adecuada propagación de la información²³. Aquellos sectores cerebrales que participan en el procesamiento más primario de la información sensorial, como el tálamo y las cortezas auditiva y visual,

maduran antes que los que tienen que ver con el procesamiento asociativo o de tercer orden, como la corteza prefrontal. Como resultado, las regiones prefrontales terminan su maduración hacia el principio de la edad adulta, ya que la eliminación sináptica solo supera las tasas de sinaptogénesis desde la pubertad en adelante^{24,25}. Esto se ha relacionado con la aparición de las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia, lo que permite pensar en ella como un trastorno del neurodesarrollo que compromete moléculas propias de sinaptogénesis, diferenciación, señalización celular, neuritogénesis, poda, entre otras²⁶. Al respecto, se han descrito alteraciones en genes cuyos productos están relacionados con el desarrollo, entre ellas: “disrupted-in-schizophrenia” 1 (DISC1), disbindina (DTNBP1) neuregulina (NRG1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y los factores del complemento C4A y C4B^{27,28}.

En 1987, Irwin Feinberg propuso el mecanismo de una poda sináptica incrementada como base neurobiológica de la esquizofrenia, hipótesis sustentada en un inicio con estudios de neuroimagen y análisis posmortem de tejidos pertenecientes a personas con esquizofrenia. En ellas la densidad de las dendritas y de la materia gris estaban drásticamente disminuidas^{29,30}. Estudios más recientes han logrado ampliar el panorama molecular de la poda sináptica y su rol en la fisiopatología de la esquizofrenia. Un ejemplo es el estudio de Sellgren *et al.*, donde se identificó que la microglía de pacientes esquizofrénicos fagocita de forma exacerbada las sinapsis establecidas por las dendritas de las neuronas cultivadas *in vitro*. Además, se descubrió que la disfunción en la poda neuronal está influenciada por las neuronas mismas, que tienen alteraciones en su arquitectura celular secundarias a los polimorfismos y mutaciones en los genes DISC1, DTNBP1 y NRG1, entre otros³¹⁻³³.

También se determinó que el sistema inmunológico tiene un papel elemental en el proceso de poda, y que existen loci de riesgo para esquizofrenia relacionados con productos del sistema del complemento, como es el caso de uno localizado en el cromosoma 6 que codifica para el complemento C4. De esta forma, esta variante del gen aumenta el número de copias e incrementa los depósitos de C4a y de C3 específicamente en la sinapsis nerviosa, lo que favorece el incremento de la fagocitosis en la sinapsis por parte de las microglías y el sinaptosoma^{34,35}. Al identificar este mecanismo, se propuso que el fármaco minociclina, una tetraciclina de amplio espectro, podría disminuir la poda sináptica por su efecto antiinflamatorio, regulador tanto del complemento como de las microglías asociadas. Los ensayos realizados tienen resultados ambiguos, en algunos sí hay disminución de

la poda neuronal y disminución significativa de episodios psicóticos, mientras que en otros no se reportaron cambios significativos³⁶.

Por otro lado, está el neuropéptido BDNF, distribuido en el sistema nervioso central, que hace parte de la familia de las neurotrofinas, moléculas reguladoras de la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y de las células gliales. La relación del BDNF con la plasticidad sináptica y el neurodesarrollo se basó inicialmente en los estudios electrofisiológicos, los cuales mostraron que el tratamiento de cortes de hipocampo con BDNF facilita la fase temprana del proceso de potenciación a largo plazo (LTP) y en estudios donde la inhibición de la actividad de BDNF redujo la LTP^{37,38}. Desde entonces, se han publicado múltiples estudios sobre la influencia del BDNF sobre el aprendizaje, la memoria, la orientación espacial en contextos de alta plasticidad sináptica. En relación con la esquizofrenia, se ha descrito que la señalización de BDNF está relacionada con el funcionamiento de circuitos neurales, la modulación de varios neurotransmisores y la poda neuronal en periodos críticos para la patología, en especial durante la infancia temprana y la adolescencia. La expresión de esta neurotrofina es afín con el ambiente de la vida temprana del individuo y con hipoxia perinatal, asociados en la literatura con la aparición de esquizofrenia^{39,40}.

El polimorfismo de un nucleótido que da origen a la variante humana rs6265 es la evidencia más estrecha de la relación entre el BDNF y la esquizofrenia. Aquí, un cambio de citosina por timina en el ADN genera un cambio de una valina por una metionina en la secuencia de aminoácidos del producto proteico⁴¹⁻⁴³. Dicho producto no es funcional, se ha asociado a la disfunción cognitiva de los pacientes y se ha relacionado con la gravedad de los síntomas de la esquizofrenia⁴⁴. Además, se ha encontrado que existe un estrecho equilibrio entre el BDNF y su forma precursora, el proBDNF.

Este coeficiente proBDNF/BDNF regula el crecimiento de axones y la formación de dendritas y sinapsis, así como la apoptosis y la supresión de algunas conexiones. Se hipotetiza que el proBDNF conduce a apoptosis, depresión a largo plazo (LTD), poda y retracción sináptica e inhibición de procesos migratorios, a través de su acción sobre el receptor p75NTR. En cambio, el BDNF maduro impacta sobre la supervivencia celular y la LTP por medio de su acción sobre el receptor TrkB^{45,46}.

De esta manera, el clivaje de las proneurotrofinas por las proteasas extracelulares se convierte en un factor crítico para la regulación bidireccional de esta neurotrofina, que tiene implicaciones en el desarrollo neuronal, la plasticidad sináptica y en la esquizofrenia. Además, se ha visto

que el gen del receptor TrkB, el NTRK2 implica un riesgo significativo para desarrollar esquizofrenia si la persona tiene algún polimorfismo simple de nucleótidos⁴⁷⁻⁵⁰.

CONCLUSIONES

Los mecanismos moleculares que tienen que ver con la etiología y la progresión de la esquizofrenia no están totalmente dilucidados. Los estudios en modelos de animales y los de correlación de alteraciones genéticas en humanos con la enfermedad constituyen una base importante para la comprensión y la investigación futura de estos mecanismos.

La aparición de la condición clínica no se explica por un solo aspecto. Por el contrario, la esquizofrenia conlleva alteraciones durante periodos críticos del desarrollo, tanto prenatales como posnatales tempranos y tardíos, donde se ve involucrada la interacción entre los

genes y el ambiente en individuos con vulnerabilidad selectiva. Por lo tanto, en este texto se propone la idea fundamentada de que la red de interacciones entre los mecanismos neuroquímicos y asociados al desarrollo, a la luz del conocimiento aportado desde la genética, deben considerarse en los planteamientos conceptuales alrededor de la esquizofrenia.

Así, en este escrito se considera que los factores psicosociales y ambientales hacen parte fundamental de la etiopatogenia de la esquizofrenia, aunque no hayan sido profundizados en esta revisión, y estarían en interacción con los mecanismos epigenéticos de las moléculas revisadas en este texto.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5ª ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An overview. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(2):201–10.
3. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1753–61.
4. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: A review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. *Psychiatr Genet*. 2020;30(1):1–9.
5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421–7.
6. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: From biology to symptoms. *Trends Neurosci*. 2019;42(3):205–20.
7. Saiz J, Vega D C, Sánchez P. Bases neurobiológicas de la esquizofrenia. *Clínica y Salud*. 2010;21(3):235–54.
8. Kahn RS. On the origins of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):291–297.
9. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther*. 2018;192:20–41.
10. Álvarez-Restrepo JF, Becerra L. Papel del receptor nicotínico Alfa4Beta2 en neuroprotección para la enfermedad de Parkinson, una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2019;5(2):57–60.
11. Liu Y, Hao S, Yang B, Fan Y, Qin X, Chen Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling plays an essential role in $\alpha 7$ nicotinic receptor-mediated neuroprotection of dopaminergic neurons in a mouse Parkinson's disease model. *Biochem Pharmacol*. 2017;140:115–123.
12. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(5):204–215.
13. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: Dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr*. 2018;23(3):187–191.
14. Conio B, Martino M, Magioncalda P, Escelsior A, Inglese M, Amore M, et al. Opposite effects of dopamine and serotonin on resting-state networks: Review and implications for psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(1):82–93.
15. García-Anaya M, Apiquián, R, Fresán A. Los antipsicóticos atípicos: Una revisión. *Salud Mental*. 2001;24:37–43.
16. Shetty AK, Bates A. Potential of GABA-ergic cell therapy for schizophrenia, neuropathic pain, and Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Brain Res*. 2016;1638(Pt A):74–87.
17. Chiapponi C, Piras F, Piras F, Caltagirone C, Spalletta G. GABA system in schizophrenia and mood disorders: A mini review on third-generation imaging studies. *Front Psychiatry*. 2016;7:61.
18. Schmidt MJ, Mirnics K. Neurodevelopment, GABA system dysfunction, and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(1):190–206.

19. Hoftman GD, Volk DW, Bazmi HH, Li S, Sampson AR, Lewis DA. Altered cortical expression of GABA-related genes in schizophrenia: Illness progression vs developmental disturbance. *Schizophr Bull.* 2015;41(1):180-91.
20. Maldonado-Aviles JG, Curley AA, Hashimoto T, Morrow AL, Ramsey AJ, O'Donnell P, et al. Altered markers of tonic inhibition in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166:450-9
21. Wang H, Farhan M, Xu J, Lazarovici P, Zheng W. The involvement of DARPP-32 in the pathophysiology of schizophrenia. *Oncotarget.* 2017;8(32):53791-803.
22. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Front Syst Neurosci.* 2016;10:104.
23. Petanjek Z, Judaš M, Šimic G, Rasin MR, Uylings HB, Rakic P, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(32):13281-6.
24. Elston GN, Oga T, Fujita I. Spinogenesis and pruning scales across functional hierarchies. *J Neurosci.* 2009;29(10):3271-5.
25. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979;163(2):195-205.
26. Álvarez-Lombana A, Becerra-Hernández LV. La esquizofrenia como una alteración del neurodesarrollo. *Sal Sci Spir.* 2020;6(2):60-63.
27. Wang HY, Liu Y, Yan JW, Hu XL, Zhu DM, Xu XT, Li XS. Gene polymorphisms of DISC1 is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 81:64-73.
28. Woo JJ, Pouget JG, Zai CC, Kennedy JL. The complement system in schizophrenia: Where are we now and what's next? *Mol Psychiatry.* 2020;25(1):114-130.
29. Feinberg I. Adolescence and mental illness. *Science.* 1987;236(4801):507-8.
30. Roberts RC, Roche JK, Conley RR. Synaptic differences in the patch matrix compartments of subjects with schizophrenia: A postmortem ultrastructural study of the striatum. *Neurobiol Dis.* 2005;20(2):324-35.
31. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, et al. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: An updated review. *Front Psychiatry.* 2021;12:662407.
32. Dahoun T, Trossbach SV, Brandon NJ, Korth C, Howes OD. The impact of disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) on the dopaminergic system: A systematic review. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1015.
33. Tomoda T, Hikida T, Sakurai T. Role of DISC1 in neuronal trafficking and its implication in neuropsychiatric manifestation and neurotherapeutics. *Neurotherapeutics.* 2017;14(3):623-9.
34. Wang M, Zhang L, Gage FH. Microglia, complement and schizophrenia. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):333-4.
35. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):374-85.
36. Jones MC, Koh JM, Cheong KH. Synaptic pruning in schizophrenia: Does minocycline modulate psychosocial brain development? *Bioessays.* 2020;42(9):e2000046.
37. Patterson SL, Grover LM, Schwartzkroin PA, Bothwell M. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: A stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron.* 1992;9:1081-8.
38. Korte M, Carroll P, Wolf E, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:8856-60.
39. Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:223-50.
40. Schmidt-Kastner R, van Os J, Esquivel G, Steinbusch HW, Rutten BP. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: Hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol Psychiatry.* 2012;17:1194-205.
41. Peng S, Li W, Lv L, Zhang Z, Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018;26(143):127-36.
42. Heitz U, Pappmeyer M, Studerus E, Egloff L, Ittig S, Andreou C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20(7):545-554.
43. Notaras M, Hill R, van den Buuse M. ¿A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;51:15-30.
44. Di Carlo P, Punzi G, Ursini G. Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 2020;29(5):200-10.
45. Niitsu T, Ishima T, Yoshida T, Hashimoto T, Matsuzawa D, Shirayama Y, et al. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014;215(2):268-73.
46. Lu B, Martinowich K. Cell biology of BDNF and its relevance to schizophrenia. *Novartis Found Symp.* 2008;289:119-29.

47. Dunham JS, Deakin JF, Miyajima F, Payton A, Toro CT. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *J Psychiatr Res.* 2009;43(14):1175-84.
48. Lin Z, Su Y, Zhang C, Xing M, Ding W, Liao L, et al. The interaction of BDNF and NTRK2 gene increases the susceptibility of paranoid schizophrenia. *Plos One.* 2013;8(9):e74264.
49. Kuo CY, Lin CH, Lane HY. Molecular basis of late-life depression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7421.
50. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM® [Internet]. Baltimore: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2022. Disponible en: <https://omim.org/>