

ESQUIZOFRENIA

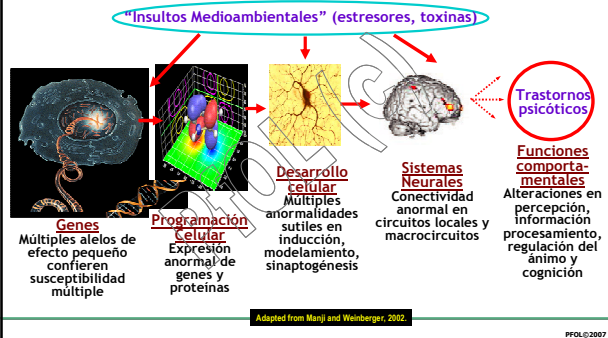
Etiopatogenia

1. Neurodesarrollo y neurodegeneración

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

PFOL02007

Patogénesis de la Esquizofrenia y Trastornos Psicóticos Relacionados



PFOL02007

Evidencia de Alteraciones del Neurodesarrollo en Esquizofrenia

- Factores de riesgo perinatales (anoxia y trauma perinatal)
- Anormalidades en el comportamiento y cognición antes del inicio de la enfermedad
- Asociación con genes ligados a la formación del cerebro (BDNF, Neuregulina, Disbindina, Reelina)
- Evidencia histopatológica consistente en errores del desarrollo cerebral (p.ej. patrones anormales de migración celular)

PFOL02007

Factores de Riesgo en Esquizofrenia

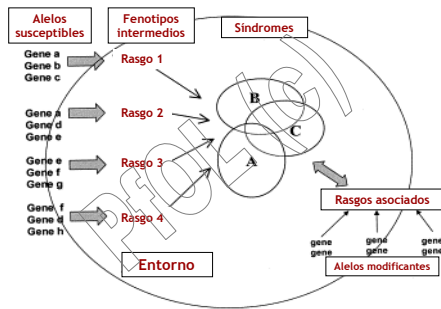
Potenciales factores de riesgo	Odds ratio	# estudios
Familiares		
2 padres	37	5
gemelos monocigóticos (45% concordancia)	45	5
gemelos dicigóticos (6% concordancia)	14	5
parientes de 2a línea	1.1	3
Sociales		
bajo nivel socioeconómico	3	17
eventos estresantes	1.5	3
Demográficos		
nacimiento rural o urbano	2	2
embarazo y parto (influenza, invierno, hambruna)	1.1	39

"El factor familiar (probablemente genético) es una de las pocas variables que encuadran con la definición de factor de riesgo en esquizofrenia!"

1. Jablensky, Schizophr Res 1997;28:111-25; Jablensky & Eaton, Epidemiol Rev 1995;17:16-20

PFOL02007

La Esquizofrenia Es Un Trastorno Genético Complejo



PFOL02007

Vías y Procesos Sobrerrepresentados por Genes Alterados en Pacientes con Esquizofrenia versus Controles

Vía o Proceso	P Value
Transducción de señales*	0.012
Actividades neuronales*	0.049
Señalización con óxido nítrico^	0.0002
LTP (long term potentiation)^	0.0005
Receptores de glutamato^	0.003
Señalización ERK/MAPK^	0.004
Señalización PTEN^	0.007
Señalización con neuregulina^	0.008
Señalización IGF-1^	0.008
Señalización de vías axonales^	0.015
LTD (long term depression)^	0.017
Receptores acoplados a proteína G^	0.034
Señalización integrinas^	0.036
Receptor efrínico^	0.042
Señalización sónica^	0.044

*Undirected PANTHER analysis; ^Undirected Ingenuity Pathway Analysis

PFOL02007

Factores de Riesgo Perinatal en Esquizofrenia

Factor	Riesgo Relativo
Preeclampsia	9
Daño cerebral	7
Incompatibilidad Rh	3
Hambre (1er trimestre)	2
Influenza (2º trimestre)	2

Jones & Cannon, Psychiatric Clinics of N. America, 1998

PFOL02007

Factores de Riesgo Materno para Esquizofrenia

12,000 sujetos seguidos por espacio de 40 años:

- Homocisteína sérica elevada
- interleuquina 8 sérica elevada
- Infección por Toxoplasma
- Infección por Influenza & rubeola
- Infección respiratoria
- Exposición a metales pesados
- Trabajo en tintorería
- Edad paterna

Brown & Susser

PFOL02007

Niveles de Interleuquina Sérica Materna (Citoquinas) y Riesgo de Esquizofrenia

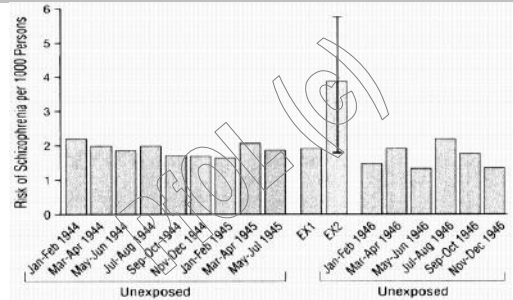
Cytokine	Coefficient Estimate ^a	Standard Error ^a	Likelihood Ratio Test (χ^2 (df=1))	p
Interleukin-8	0.3	0.2	5.41	0.02
Interleukin-1 β	-2.0	2.9	0.68	0.41
Interleukin-6	-4.2	6.7	0.46	0.50
Tumor necrosis factor- α	-2.6	8.4	0.10	0.75

^a Per thousand units

Brown et al, Am J Psychiatry, 2004

PFOL02007

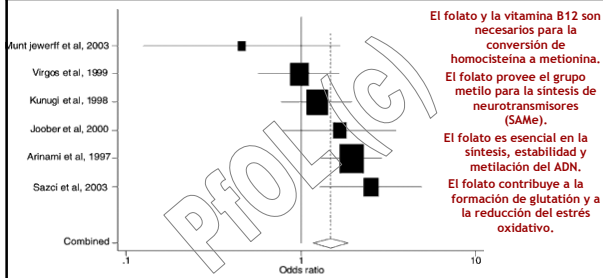
Efecto de la Hambre en la Incidencia de Esquizofrenia



Susser et al, Arch Gen Psychiatry, 1996

PFOL02007

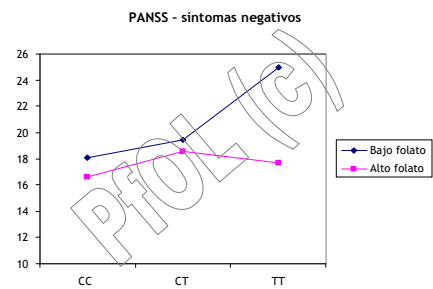
Metilotetrahidrofolato Reductasa (MTHFR) y Esquizofrenia



*Studies are ordered by effect size.

PFOL02007

Genotipo de la MTHFR y Niveles de Folato Predicen la Presencia de Síntomas Negativos (n=91)



Roffman et al, Biol Psychiatry, 2007

PFOL02007

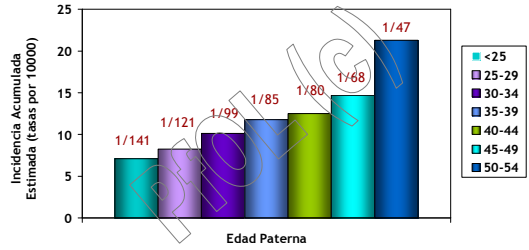
Homocisteína y Esquizofrenia

- Niveles séricos maternos elevados de Homocisteína durante el 3^{er} trimestre incrementan el riesgo de esquizofrenia en el hijo en más de 2 veces.
- La homocisteína en exceso es neurotóxica y se asocia con:
 - ◆ Defectos del tubo neural
 - ◆ Enfermedad cardiovascular
 - ◆ Enfermedad de Alzheimer

Brown et al, Arch Gen Psychiatry 2007; Tuncbilek et al, Turk J Pediatr 1999

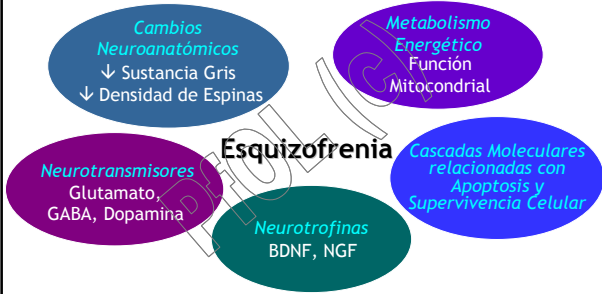
PFOLG/2007

Incidencia de Esquizofrenia Según la Edad Paterna



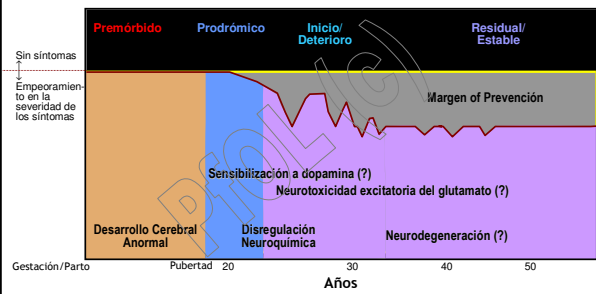
PFOLG/2007

Cambios Neuropatológicos Observados en Esquizofrenia



PFOLG/2007

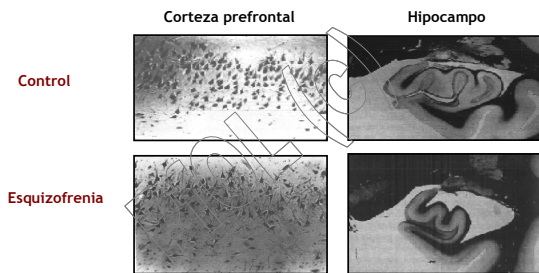
Progresión de la Enfermedad en Pacientes Esquizofrénicos SIN Tratamiento



Lieberman et al., Neuropsychopharmacology 1996;14:135-215; Lieberman et al., Biological Psychiatry 2001; 50: 884-897

PFOLG/2007

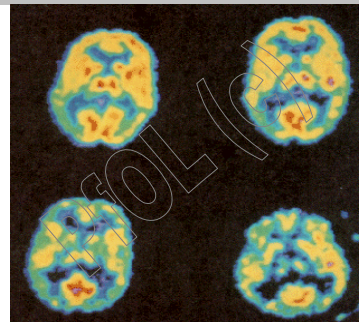
Patología Estructural De La Esquizofrenia. Anormalidades Citoarquitectónicas



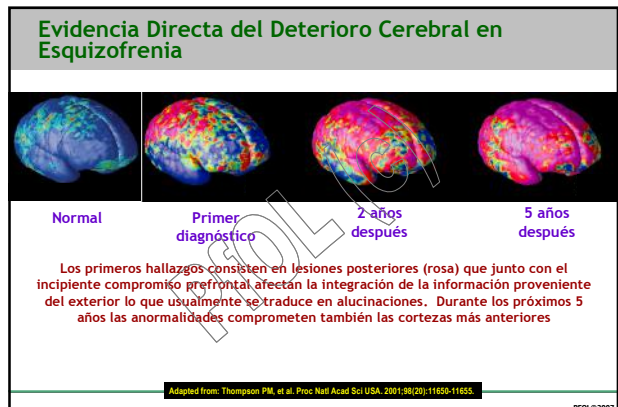
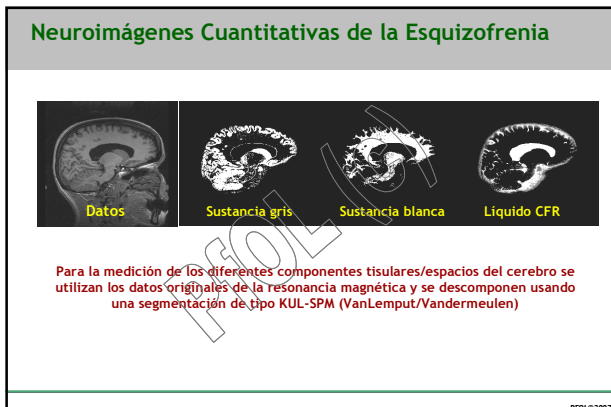
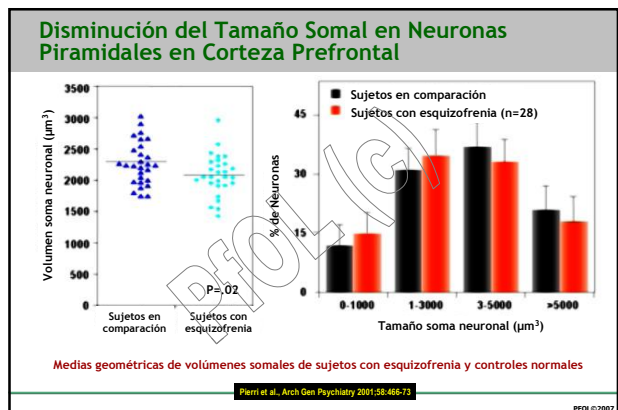
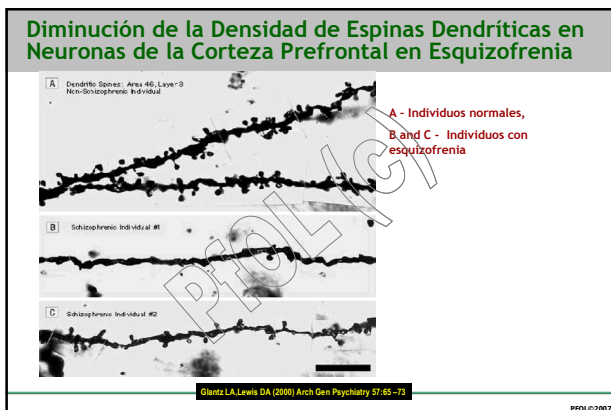
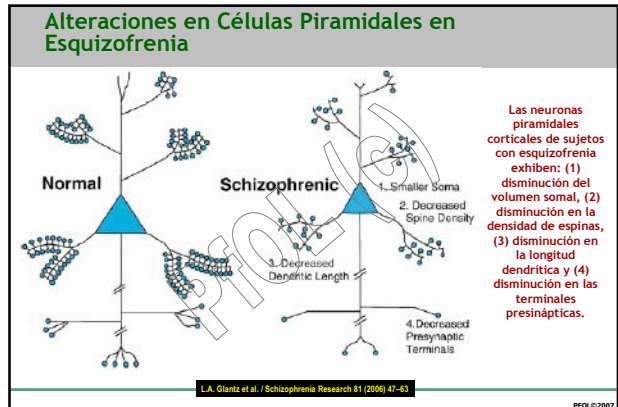
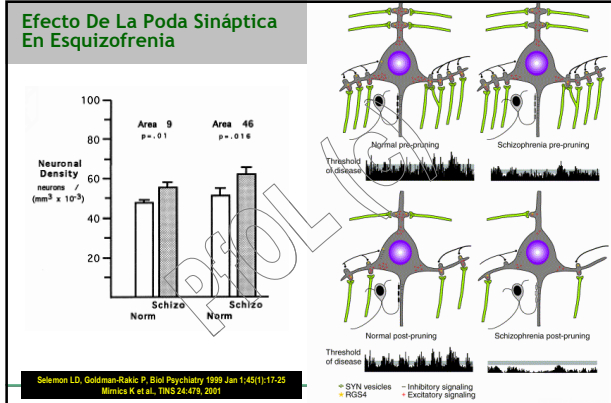
Egerits, 1985; Scheibel, 1989; Benes, 1995

PFOLG/2007

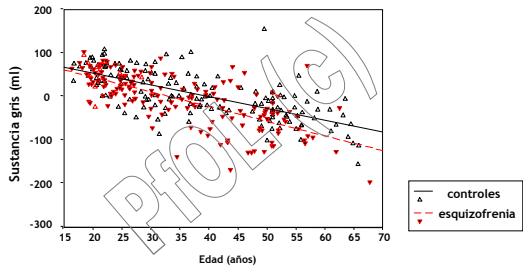
PET - La Esquizofrenia se Caracteriza por Hipofrontalidad y Disfunción de Estructuras Subcorticales



PFOLG/2007



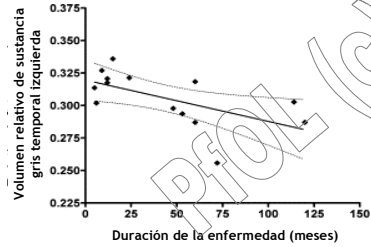
La Regresión del Volumen de la Sustancia Gris con la Edad en Esquizofrénicos y Controles Sanos



Hushoff Pol, et al. Am J Psychiatry, 2002.

PFOL02007

Volumen de la Sustancia Gris (Temporal) y Duración de la Enfermedad en Esquizofrénicos NO Medicados (Primer Episodio)

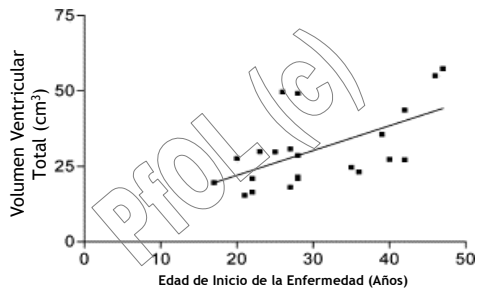


Duración de la enfermedad y el volumen de la sustancia gris temporal izquierda en pacientes con esquizofrenia que nunca han sido medicados (N=14; línea de regresión con 95% de intervalo de confianza)

Hietala et al. Schizophr Res 2003;64:79-81.

PFOL02007

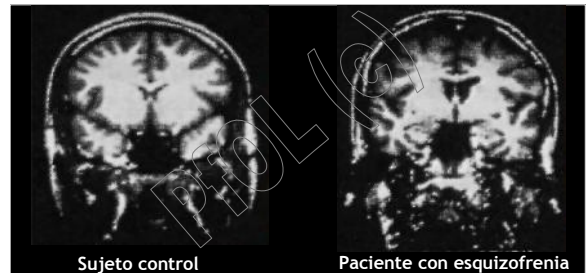
Alargamiento Progresivo del Volumen Ventricular en Esquizofrenia



Chance et al. Schizophr Res 2003;62:123-131

PFOL02007

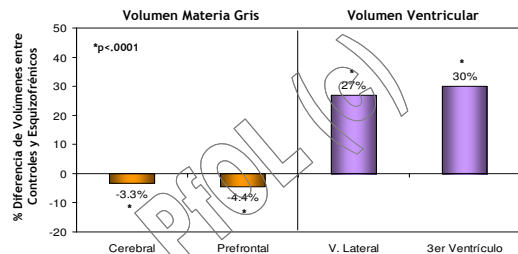
MRI Mostrando Dilatación Ventricular en Esquizofrenia



Weinberger D. <http://www.schizophrenia.com/disease.htm>

PFOL02007

El Volumen de la Materia Gris Disminuye y los Ventriculos Aumentan en Esquizofrenia

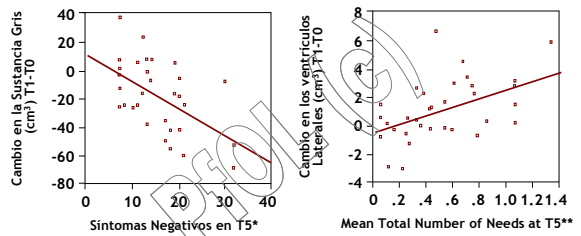


Esquizofrenia (n=159) vs. sujetos controles (n=158). La materia gris declina más con la edad en pacientes (-3.43 ml/año) que en controles (-2.74 ml/año)

Hushoff Pol HE, et al. Am J Psychiatry, 2002;159(2):244-250.

PFOL02007

Medidas Cerebrales en el Primer Año de la Enfermedad Predicen el Nivel de Funcionamiento en los Primeros Cinco Años

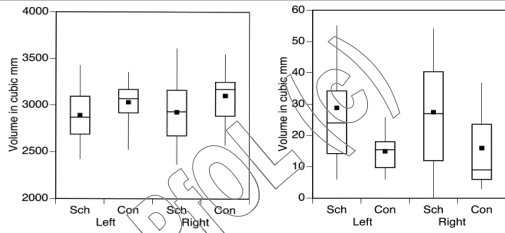


* $r=-0.54$, $df=27$, $p=.002$. ** $r=0.54$, $df=27$, $p=.003$.

Cahn et al. Schizophrenia Research 2004

PFOL02007

Volumen Hipocampal en Pacientes con Esquizofrenia

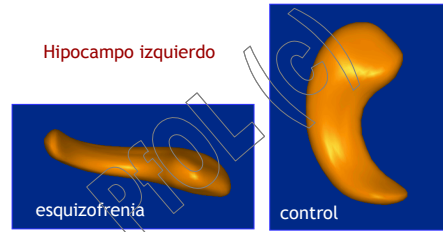


(1) Volumen hipocampal en pacientes (Sch) y controles sanos (Con). El Volumen fue más pequeño en el hipocampo izquierdo que el derecho ($p < .05$). (2) Por otro lado, la fisura hipocampal fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con esquizofrenia ($p < .05$).

Smith et al. Biol Psychiatry 2003;53:555-561

PFOL02007

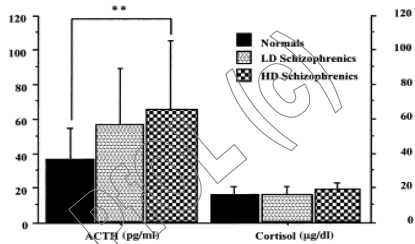
Morfología Hipocampal en Esquizofrénicos vs. Controles (Estimados con MRI)



Slymer M, et al. Boundary and medial shape analysis of the hippocampus in schizophrenia. In: Goos G, et al, eds. Lecture Notes in Computer Science. 2003:464-471.

PFOL02007

Los Cambios Cerebrales en Esquizofrenia se Deben a los Efectos del Estrés y a Alteraciones Secundarias en el Eje HHA?



El nivel promedio de ACTH plasmático en pacientes con marcada disfunción (HD) fue significativamente mayor que en normales. ** $P < .01$ versus normales by Scheffe's test

Kaneda et al. Prog neuropsychopharm Biol Psychiatry 2002;26:935-938

PFOL02007

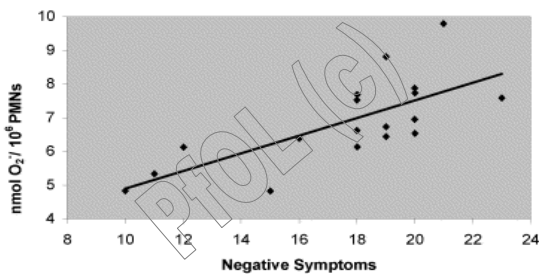
O se Deben a los Radicales Libres que Promueven la Neurodegeneración?

- El estrés oxidativo debido a reducciones en los procesos y sinapsis neuronales, niveles alterados de enzimas antioxidantes, niveles elevados de óxido nítrico, etc. puede comprometer la función mitocondrial llevando a producción de radicales libres.¹
- Este mecanismo patológico es análogo al que se ve en Enfermedad de Parkinson²
- El compromiso del metabolismo oxidativo mitocondrial en esquizofrenia puede resultar en³:
 - Disminución del suministro de energía
 - Despolarización neuronal
 - Incremento del calcio intracelular y apoptosis

1. Ben-Shachar D, et al. Int Rev Neurobiol. 2004;59:273-296; 2. Orth M, et al. Neurochem Int. 2002;40:523-514; 3. Maurer L, et al. Schizophrenia Research 2001;48:125-138

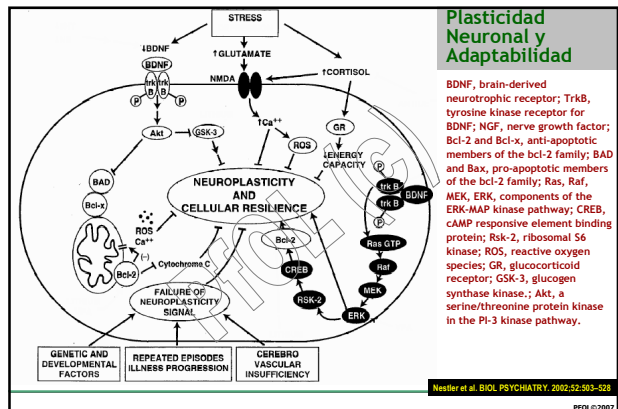
PFOL02007

Correlación entre PANSS Negativo y la producción de Superóxidos por Neutrófilos



Szota et al. Psych Res. 2003;121:123-132

PFOL02007



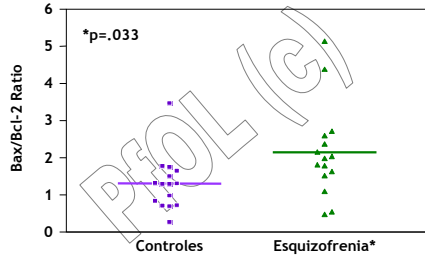
Plasticidad Neuronal y Adaptabilidad

BDNF, brain-derived neurotrophic factor; TrkB, tyrosine kinase receptor for BDNF; NGF, nerve growth factor; Bcl-2 and Bcl-x, anti-apoptotic members of the bcl-2 family; BAD and Bax, pro-apoptotic members of the bcl-2 family; Ras, Raf, MEK, ERK, components of the ERK-MAP kinase pathway; CREB, cAMP responsive element binding protein; Rsk-2, ribosomal S6 kinase; ROS, reactive oxygen species; GR, glucocorticoid receptor; GSK-3, glucocagon synthase kinase.; Akt, a serine/threonine protein kinase in the PI-3 kinase pathway.

Nestler et al. BIOL PSYCHIATRY. 2002;52:903-928

PFOL02007

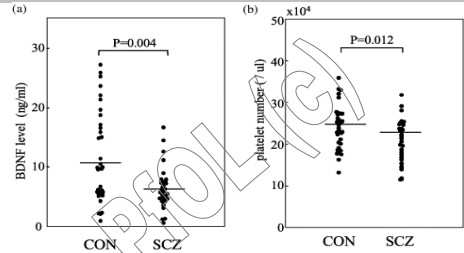
Rango De Concentraciones de Proteínas Bax (Proapoptótica) y Bcl-2 (Antiapoptótica) en Corteza Temporal de Pacientes con Esquizofrenia



Jarskog LF, et al. Biol Psychiatry. 2000;48(7):641-650.

PFOL02007

O son Consecuencia de una Reducción en Factores Neurotróficos como el BDNF?



Niveles séricos de BDNF (a) y el número de plaquetas (b).
Pacientes con esquizofrenia (SCZ) vs. controles de similar edad (CON)

Toyooka et al. Psychiatry Res. 2002;110:249-257

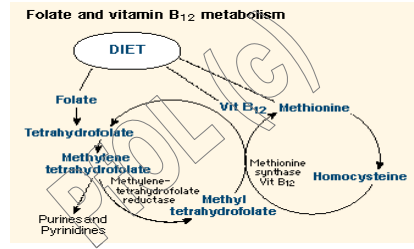
PFOL02007

En Conclusión, la Esquizofrenia...

- Es un trastorno genético complejo en el que genes aberrantes interactúan con situaciones medioambientales estresantes de diversa índole
- Se caracteriza por alteraciones en el neurodesarrollo y un proceso neurodegenerativo que compromete la citoarquitectura y conectividad de diferentes áreas cerebrales como la corteza cerebral (prefrontal), hipocampo, cíngulo...
- Suele acompañarse de pérdida celular por apoptosis y reducción de factores neurotróficos y consiguiente dilatación ventricular

PFOL02007

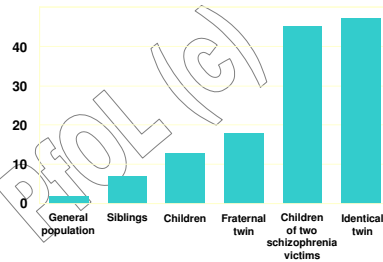
Folate metabolism



PFOL02007

Schizophrenia and Genetics

Lifetime risk of developing schizophrenia for relatives of a schizophrenic

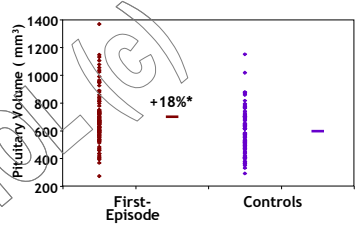


PFOL02007

Genes con Niveles de Expresión Alterada en Muestras de Esquizofrénicos

Gene	Accession	Expression Change	Gene	Accession	Expression Change
Methylation			Neurotrophin-like Receptor Tyrosine Kinases		
1.84	378223	0.0020	1.81	14719	0.0007
1.87	12730	0.0002	1.82	14719	0.0007
1.88	12730	0.0002	1.83	14719	0.0007
1.89	12730	0.0002	1.84	14719	0.0007
1.90	12730	0.0002	1.85	14719	0.0007
1.91	12730	0.0002	1.86	14719	0.0007
1.92	12730	0.0002	1.87	14719	0.0007
1.93	12730	0.0002	1.88	14719	0.0007
1.94	12730	0.0002	1.89	14719	0.0007
1.95	12730	0.0002	1.90	14719	0.0007
1.96	12730	0.0002	1.91	14719	0.0007
1.97	12730	0.0002	1.92	14719	0.0007
1.98	12730	0.0002	1.93	14719	0.0007
1.99	12730	0.0002	1.94	14719	0.0007
2.00	12730	0.0002	1.95	14719	0.0007
2.01	12730	0.0002	1.96	14719	0.0007
2.02	12730	0.0002	1.97	14719	0.0007
2.03	12730	0.0002	1.98	14719	0.0007
2.04	12730	0.0002	1.99	14719	0.0007
2.05	12730	0.0002	2.00	14719	0.0007
2.06	12730	0.0002	2.01	14719	0.0007
2.07	12730	0.0002	2.02	14719	0.0007
2.08	12730	0.0002	2.03	14719	0.0007
2.09	12730	0.0002	2.04	14719	0.0007
2.10	12730	0.0002	2.05	14719	0.0007
2.11	12730	0.0002	2.06	14719	0.0007
2.12	12730	0.0002	2.07	14719	0.0007
2.13	12730	0.0002	2.08	14719	0.0007
2.14	12730	0.0002	2.09	14719	0.0007
2.15	12730	0.0002	2.10	14719	0.0007
2.16	12730	0.0002	2.11	14719	0.0007
2.17	12730	0.0002	2.12	14719	0.0007
2.18	12730	0.0002	2.13	14719	0.0007
2.19	12730	0.0002	2.14	14719	0.0007
2.20	12730	0.0002	2.15	14719	0.0007
2.21	12730	0.0002	2.16	14719	0.0007
2.22	12730	0.0002	2.17	14719	0.0007
2.23	12730	0.0002	2.18	14719	0.0007
2.24	12730	0.0002	2.19	14719	0.0007
2.25	12730	0.0002	2.20	14719	0.0007
2.26	12730	0.0002	2.21	14719	0.0007
2.27	12730	0.0002	2.22	14719	0.0007
2.28	12730	0.0002	2.23	14719	0.0007
2.29	12730	0.0002	2.24	14719	0.0007
2.30	12730	0.0002	2.25	14719	0.0007
2.31	12730	0.0002	2.26	14719	0.0007
2.32	12730	0.0002	2.27	14719	0.0007
2.33	12730	0.0002	2.28	14719	0.0007
2.34	12730	0.0002	2.29	14719	0.0007
2.35	12730	0.0002	2.30	14719	0.0007
2.36	12730	0.0002	2.31	14719	0.0007
2.37	12730	0.0002	2.32	14719	0.0007
2.38	12730	0.0002	2.33	14719	0.0007
2.39	12730	0.0002	2.34	14719	0.0007
2.40	12730	0.0002	2.35	14719	0.0007
2.41	12730	0.0002	2.36	14719	0.0007
2.42	12730	0.0002	2.37	14719	0.0007
2.43	12730	0.0002	2.38	14719	0.0007
2.44	12730	0.0002	2.39	14719	0.0007
2.45	12730	0.0002	2.40	14719	0.0007
2.46	12730	0.0002	2.41	14719	0.0007
2.47	12730	0.0002	2.42	14719	0.0007
2.48	12730	0.0002	2.43	14719	0.0007
2.49	12730	0.0002	2.44	14719	0.0007
2.50	12730	0.0002	2.45	14719	0.0007
2.51	12730	0.0002	2.46	14719	0.0007
2.52	12730	0.0002	2.47	14719	0.0007
2.53	12730	0.0002	2.48	14719	0.0007
2.54	12730	0.0002	2.49	14719	0.0007
2.55	12730	0.0002	2.50	14719	0.0007
2.56	12730	0.0002	2.51	14719	0.0007
2.57	12730	0.0002	2.52	14719	0.0007
2.58	12730	0.0002	2.53	14719	0.0007
2.59	12730	0.0002	2.54	14719	0.0007
2.60	12730	0.0002	2.55	14719	0.0007
2.61	12730	0.0002	2.56	14719	0.0007
2.62	12730	0.0002	2.57	14719	0.0007
2.63	12730	0.0002	2.58	14719	0.0007
2.64	12730	0.0002	2.59	14719	0.0007
2.65	12730	0.0002	2.60	14719	0.0007
2.66	12730	0.0002	2.61	14719	0.0007
2.67	12730	0.0002	2.62	14719	0.0007
2.68	12730	0.0002	2.63	14719	0.0007
2.69	12730	0.0002	2.64	14719	0.0007
2.70	12730	0.0002	2.65	14719	0.0007
2.71	12730	0.0002	2.66	14719	0.0007
2.72	12730	0.0002	2.67	14719	0.0007
2.73	12730	0.0002	2.68	14719	0.0007
2.74	12730	0.0002	2.69	14719	0.0007
2.75	12730	0.0002	2.70	14719	0.0007
2.76	12730	0.0002	2.71	14719	0.0007
2.77	12730	0.0002	2.72	14719	0.0007
2.78	12730	0.0002	2.73	14719	0.0007
2.79	12730	0.0002	2.74	14719	0.0007
2.80	12730	0.0002	2.75	14719	0.0007
2.81	12730	0.0002	2.76	14719	0.0007
2.82	12730	0.0002	2.77	14719	0.0007
2.83	12730	0.0002	2.78	14719	0.0007
2.84	12730	0.0002	2.79	14719	0.0007
2.85	12730	0.0002	2.80	14719	0.0007
2.86	12730	0.0002	2.81	14719	0.0007
2.87	12730	0.0002	2.82	14719	0.0007
2.88	12730	0.0002	2.83	14719	0.0007
2.89	12730	0.0002	2.84	14719	0.0007
2.90	12730	0.0002	2.85	14719	0.0007
2.91	12730	0.0002	2.86	14719	0.0007
2.92	12730	0.0002	2.87	14719	0.0007
2.93	12730	0.0002	2.88	14719	0.0007
2.94	12730	0.0002	2.89	14719	0.0007
2.95	12730	0.0002	2.90	14719	0.0007
2.96	12730	0.0002	2.91	14719	0.0007
2.97	12730	0.0002	2.92	14719	0.0007
2.98	12730	0.0002	2.93	14719	0.0007
2.99	12730	0.0002	2.94	14719	0.0007
3.00	12730	0.0002	2.95	14719	0.0007
3.01	12730	0.0002	2.96	14719	0.0007
3.02	12730	0.0002	2.97	14719	0.0007
3.03	12730	0.0002	2.98	14719	0.0007
3.04	12730	0.0002	2.99	14719	0.0007
3.05	12730	0.0002	3.00	14719	0.0007
3.06	12730	0.0002	3.01	14719	0.0007
3.07	12730	0.0002	3.02	14719	0.0007
3.08	12730	0.0002	3.03	14719	0.0007
3.09	12730	0.0002	3.04	14719	0.0007
3.10	12730	0.0002	3.05	14719	0.0007
3.11	12730	0.0002	3.06	14719	0.0007
3.12	12730	0.0002	3.07	14719	0.0007
3.13	12730	0.0002	3.08	14719	0.0007
3.14	12730	0.0002	3.09	14719	0.0007
3.15	12730	0.0002	3.10	14719	0.0007
3.16	12730	0.0002	3.11	14719	0.0007
3.17	12730	0.0002	3.12	14719	0.0007
3.18	12730	0.0002	3.13	14719	0.0007
3.19	12730	0.0002	3.14	14719	0.0007
3.20	12730	0.0002	3.15	14719	0.0007
3.21	12730	0.0002	3.16	14719	0.0007
3.22	12730	0.0002	3.17	14719	0.0007
3.23	12730	0.0002	3.18	14719	0.0007
3.24	12730	0.0002	3.19	14719	0.0007
3.25	12730	0.0002	3.20	14719	0.0007
3.26	12730	0.0002	3.21	14719	0.0007
3.27	12730	0.0002	3.22	14719	0.0007
3.28	12730	0.0002	3.23	14719	0.0007
3.29	12730	0.0002	3.24	14719	0.0007
3.30	12730	0.0002	3.25	14719	0.0007
3.31	12730	0.0002	3.26	14719	0.0007
3.32	12730	0.0002	3.27	14719	0.0007
3.3					

Volúmenes Pituitarios en 90 Pacientes Esquizofrénicos en su Primer Episodio vs. 90 Controles



Pariente, Dazzan, et al: Poster No 171, Monday 9th February 18.00-19.30.

PF0102007