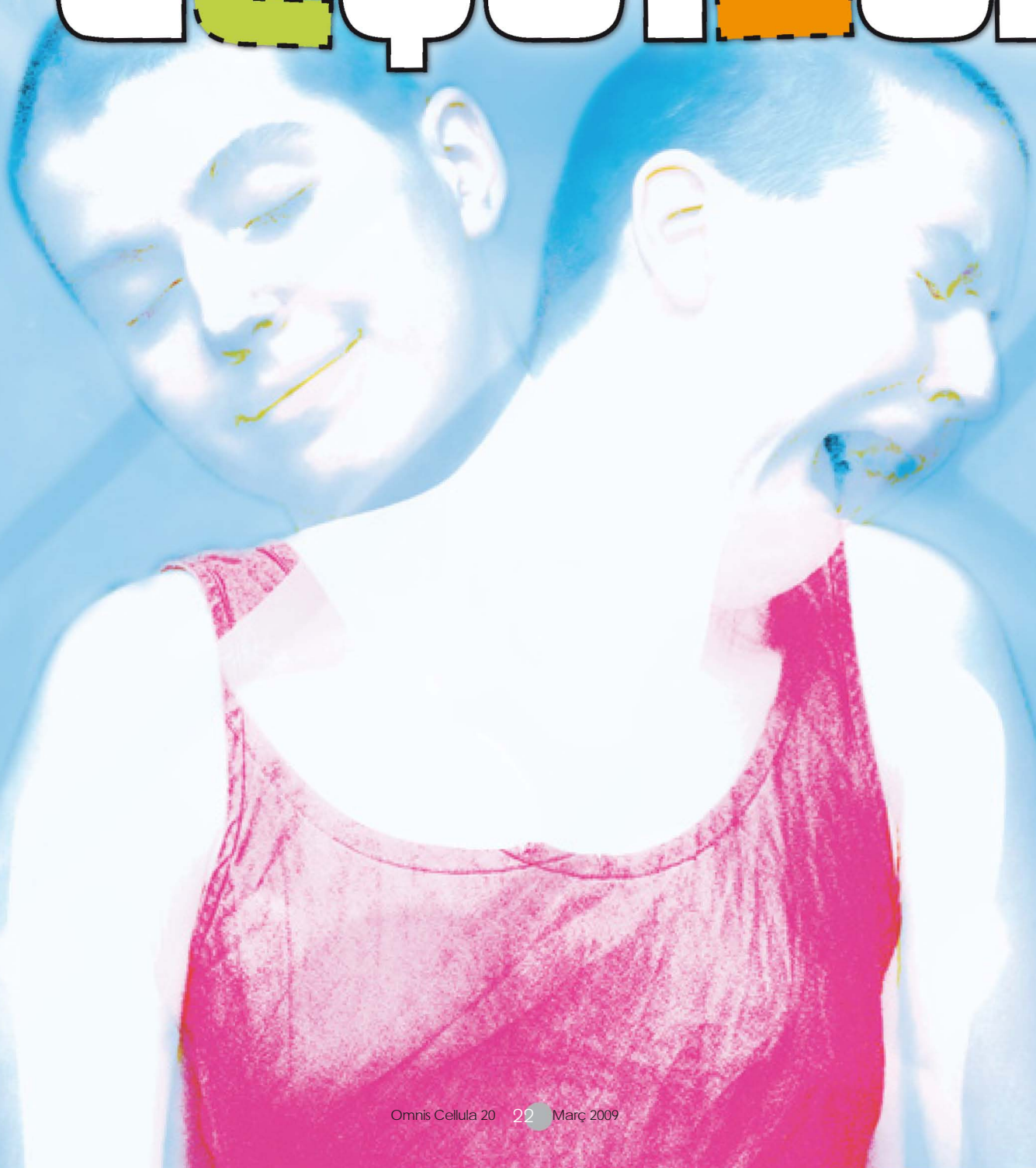


# LES CAUSES DE LES E2QVISO2F



# RÈNIES

- Escrit per
- **Jordi E. Obiols**
- Unitat de Recerca en Psicopatologia i Neuropsicologia
- de la Universitat Autònoma de Barcelona

La malaltia mental ha representat i representa un repte científic formidable. La consideració dels trastorns mentals greus com a malalties i, per tant, com a entitats lligades al cos i a la fisiologia és, històricament, molt recent. La nosologia d'aquestes malalties és encara molt insatisfactòria, i la complexitat intrínseca del cervell, la base on es generen, dificulta la comprensió dels mecanismes fisiopatològics i etiològics d'aquesta. No obstant això, la recerca que s'ha portat a terme durant les últimes dècades ha començat a aclarir el panorama.

**E**l que actualment anomenem *esquizofrènia* és un conjunt heterogeni de trastorns psicòtics que es va definir al final del segle XIX. Els pacients que la pateixen poden experimentar en diferents graus d'intensitat i en diferents moments una barreja dels símptomes següents: *positius* (al·lucinacions i deliris); *negatius* (aplanament afectiu, apatia, abúlia, empobriment de la parla, etc.); *desorganitzats* (parla, afecte i comportaments estranys i incoherents, etc.); *catatònics* (moviments i postures anormals i estranyes); *neurocognitius* (problemes d'atenció, de memòria, de control de l'acció, de raonament, etc.), i *afectius* (ansietat, depressió, irritabilitat, etc.).

La naturalesa heteròclita i dispersa de l'esquizofrènia ha estat reconeguda per la majoria dels experts, i la persistència del concepte s'ha basat en la relativa homogeneïtat en l'edat d'inici, el curs crònic i la tendència a presentar una evolució que deteriora la vida del pacient. La persistència d'una malaltia tan polimorfa també s'explica, en part, per la incapacitat que hem mostrat fins ara a l'hora d'esbrinar-ne l'etiologia. Tot i així, el vell *dictum* que «l'esquizofrènia és una malaltia d'origen desconegut» ha quedat obsolet i cal canviar-lo per una nova formulació, potser més imprecisa, però no tan pessimista i, si més no, un pèl més informativa: l'esquizofrènia és una malaltia (o un conjunt de malalties) cerebral, d'origen genètic i ambien-



tal, i amb una sèrie de factors de risc de pesos variats que podem mesurar i conèixer. També hem avançat en el coneixement del que *no són* causes de l'esquizofrènia i que havien estat considerades així fins no fa gaire: sabem que no hi ha *mares esquizofrenògenes*, o sigui mares que per les característiques de personalitat i de comunicació amb els seus fills *causen* esquizofrènia. Tampoc no hi ha patrons de comunicació familiars que, per si mateixos, generin aquest trastorn.

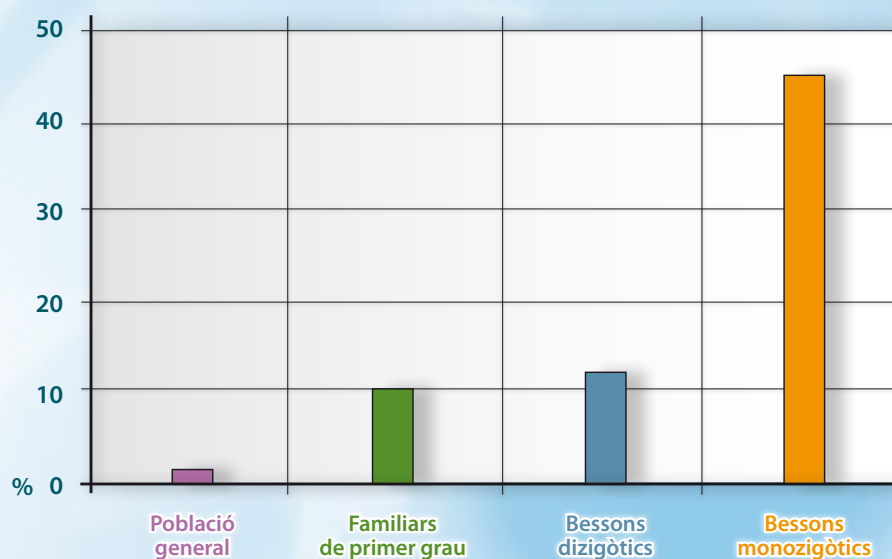
### Què sabem de les causes genètiques de l'esquizofrènia?

L'esquizofrènia és una malaltia que presenta un patró d'agregació familiar ben conegut (Gottesman i Bertelsen, 1989): el risc de patir-la creix proporcionalment amb el grau de proximitat genètica amb un individu afectat (**gràfic 1**). El risc entre familiars de primer grau multiplica per deu el de la població general. En bessons dizigòtics, el risc és una mica superior; però, en els bessons monozigòtics, el risc arriba a ser de cinquanta vegades el de la població general.

La relació d'aquest patró amb una transmissió genètica va ser demostrada amb estudis de fills adoptius: els fills de pares biològics esquizofrènics adoptats per famílies normals en continuen presentant un risc elevat. D'altra banda, els fills de pares biològics normals que han estat adoptats i criats en famílies que tenen un pare o una mare esquizofrènics no n'augmenten el risc.

El consens actual assenyalava un mode de transmissió complex i poligènic, amb interaccions ambientals importants (vegeu més endavant). No obstant això, el fet és que, després de més de deu anys de recerca, la genètica molecular de l'esquizofrènia és a les beceroles. Tant els estudis de lligament (*linkage*) com els d'associació que han intentat definir gens de susceptibilitat (QTL) han presentat resultats poc clars. Dues metaanàlisis recents (Badner i Gershon, 2002; Lewis *et al.*, 2003) coincideixen a assenyalar les regions cromosòmiques 8p21-22 i 22q11-12 com a portadores de gens de risc d'esquizofrènia. L'evidència és clara per als gens de la neuroregulina, la disbindina i la DISC1. Però també aquests resultats, fruit de vint escaneigs genòmics, assenyalen cap a altres vint-i-cinc regions de setze cromosomes diferents, que implicarien uns quatre mil gens. És a dir, una inconcreció descoratjadora, de moment. Es considera que l'heterogeneïtat fenotípica del constructe *esquizofrènia* és l'impediment fonamental per avançar en aquest camp.

Molt recentment s'han descobert alteracions cromosòmiques (variacions en el nombre de còpies o CNV) en forma de microdeleccions i microduplicacions superiors a 100 kilobases en pacients esquizofrènics (Walsh *et al.*, 2008). Les mutacions en aquests subjectes alteraven gens reguladors del neurodesenvolupament que inclouen les vies de la neuroregulina i del glutamat.



**Gràfic 1.** Proximitat genètica i risc de patir esquizofrènia.

En resum, sabem que l'heretabilitat de l'esquizofrènia és alta (80 %), que no hi ha un gen únic que expliqui aquesta influència genètica i que una llarga llista de gens de susceptibilitat contribueixen amb efectes individuals menors a la vulnerabilitat enfront del trastorn.

### Què sabem de les causes ambientals de l'esquizofrènia?

La concordança de l'esquizofrènia en bessones monozigòtiques no sobrepasa el 50 %, i més del 60 % de malalts no tenen familiars de primer grau afectats. Des de fa temps sabem, doncs, que hi ha factors ambientals que deuen contribuir al desenvolupament de l'esquizofrènia. Però no sabíem quins eren. L'epidemiologia ha contribuït les últimes dècades a posar-hi llum: sabem actualment que l'exposició a una varietat de factors ambientals biològics i psicosocials incrementa el risc de patir esquizofrènia. També sabem que aquests factors actuen en diferents períodes de la vida, des de la concepció fins a l'adolescència i la primera joventut (**taula 1**).

Durant l'embaràs, sobretot en el primer i el segon trimestres, les infeccions víriques (grip, però potser també la toxoplasmosi i la rubèola) i les deficiències nutritives greus són més freqüents en individus que desenvolupen esquizofrènia (Mednick *et al.*, 1988). Aquests factors de risc estan relacionats probablement amb la troballa consistent que néixer a l'hivern o els primers mesos de primavera n'incrementa el risc. Molt recentment s'han inclòs també els traumes emocionals severos de la mare en el primer trimestre de l'embaràs com a possibles factors de risc (Khashan *et al.*, 2008). Les complicacions en el moment del part, probablement mitjançant mecanismes d'hipòxia cerebral, multipliquen per dos el risc del fetus de patir esquizofrènia. També hi ha estudis que demostren l'efecte nociu de l'edat paterna avançada en el moment de la concepció, que podria comportar alteracions en l'espermatoïgenesis en forma de mutacions *de novo*.

Néixer i créixer els primers anys de vida en nuclis urbans grans comparats amb ciutats petites o ambients rurals, el que anomenem *urbanicitat*, sembla incrementar en un 2-3 % el risc d'esquizofrènia (Pedersen i Mortensen, 2001). Altres variables estudiades en el període de la infantesa, com ara els traumes psicoemocionals, traumatismes cranials i infeccions, són menys clares.

En l'adolescència s'ha revelat com a clarament significativa la influència de l'ús de càn-

Factor de risc	Risc relatiu (%)
Història familiar	2-70
Bessó monozigòtic	50-70
Ambdós pares afectats	40-60
Familiar de primer grau	10
Familiar de segon grau	3-6
Urbanicitat	2-3
Migració	2-3
Malnutrició severa (1r trim.)	2
Infecció gripal materna (2n trim.)	2
Estacionalitat	1,1
Complicacions obstètriques/perinatals	2-3
Cànnabis/estimulants	2-3
Edat paterna > 35 anys	1,5-3
Sexe masculí	1,4

**Taula 1.**  
Factors de risc de l'esquizofrènia.

nabis com a factor de risc. És polèmica la interpretació d'aquestes dades epidemiològiques: hi ha qui considera el cànnabis com a factor causal directe; d'altres pensen que estaria actuant com a factor precipitant en individus ja predisposats per motius genètics o d'altres. En qualsevol cas, hi ha consens a considerar que l'edat d'inici precoç en el consum és un element negatiu determinant. Finalment, la migració i el grup ètnic poden comportar un augment del risc: els afrocaribenys al Regne Unit i als Països Baixos (Os *et al.*, 2002) tenen un risc superior de patir-ne.

Malgrat aquest cúmulo de dades, la significació de tots aquests factors continua sent poc clara. Especialment en el cas de la urbanicitat, la migració i l'ètnicitat, ens trobem segurament davant de factors que amaguen altres factors de risc més específics, que de moment desconeixem.

### La teoria del neurodesenvolupament

Partint del condicionament genètic, desconegut en els detalls però segur, i tenint en compte els factors de risc ambiental esmentats, els anys vuitanta va sorgir la teoria o el paradigma explicatiu més sòlid actualment per explicar l'origen





### PÈRDUA DE MATÈRIA GRISA EN PACIENTS ESQUIZOFRÈNICS AL LLARG DE CINC ANYS

Els dèficits que es donen durant el desenvolupament de l'esquizofrènia es detecten comparant perfils on s'ha fet la mitjana de matèria grisa de diversos pacients de tretze anys i, en un escaneig posterior, cinc anys més tard, als divuit anys. Encara que ja s'ha produït una pèrdua greu en les zones parietal i frontal (A) que segueix després, la pèrdua característica de l'esquizofrènia adulta (temporal i prefrontal) no es dona fins més tard, durant l'adolescència (B). El codi de color mostra la significació d'aquest fenomen.

#### A. Dèficit inicial



#### B. Cinc anys més tard (els mateixos pacients)



Mitjana del dèficit



STG: Circumvolució temporal superior  
DLPFC: Còrtex prefrontal dorsolateral

de les esquizofrènia: la teoria del neurodesenvolupament (TND) (Murray *et al.*, 1987; Weinberger *et al.*, 1987). Aquesta proposta es nodreix de les múltiples observacions d'anomalies estructurals en cervells de malalts esquizofrènia, tant macroscòpiques com microscòpiques, que delaten alteracions en el neurodesenvolupament: dilatació precoç del sistema ventricular cerebral; disminució del volum cerebral total i també d'estructures concretes, especialment al lòbul temporal; alteracions citoarquitectòniques; girificació (és a dir, el procés de plegament de l'escorça cerebral) anormal; alteracions dermatolífiques, absència de gliosis, etc.) (Fañanas *et al.*, 1996). Val a dir que els estudis de l'anatomia macroscòpica i microscòpica del cervell esquizofrènic, molt nombrosos actualment, demostren la clara presència d'alteracions, però també inconcreció i manca d'especificitat. De fet, no és rar trobar les mateixes alteracions en altres psicosis, com el trastorn bipolar I (l'antiga *psicosis maniacodepressiva*).

Així, la TND ens diu que alteracions precoces (*in utero* o perinatals) del neurodesenvolupament, generades genèticament o ambientalment, provoquen lesions en estructures cerebrals crítiques que predisposen l'individu a una aparició ulterior, a partir de l'adolescència o en la joventut, del quadre clínic que anomenem *esquizofrènia*. No es coneixen amb precisió els mecanismes neurobiològics que intervenen en aquest procés, però es pensa que un augment important de la mort neuronal i alteracions en la poda sinàptica (*pruning*) en podrien ser responsables. Aquests processos d'eliminació, que

es produeixen a l'inici de l'adolescència, han permès ampliar i matisar aquesta teoria. Així, s'entén que una part dels casos es podria originar en etapes molt precoces de la vida, com hem dit, però també hi hauria casos en què l'origen seria més tardà, amb alteracions del neurodesenvolupament puberals i postpuberals.

La TND prediu que, malgrat que les lesions cerebrals precoces són clínicament silencioses com a mínim fins al final de l'adolescència, són detectables en forma d'un conjunt de manifestacions psicobiològiques subtils. L'evidència empírica així sembla demostrar-ho (Jones *et al.*, 1994): sabem que els individus presquizofrènia manifesten retard en el desenvolupament psicomotriu; trastorn de l'atenció i neuropsicològic amb rendiment intel·lectual pobre (i, consegüentment, baix rendiment acadèmic); alteracions oculomotores; increment de la lateralitat manual mixta, i alteracions en la socialització, com ara timidesa excessiva, joc solitari, ansietat social i conductes disruptives. Totes aquestes manifestacions són inespecífiques i no es donen en tots els individus, però la presència d'aquestes és estadísticament significativa en les etapes premòrbides, prèvies a l'eclosió dels símptomes clàssics de la psicosis.

Per tant, actualment podem afirmar que l'etiologia de l'esquizofrènia és a la vegada genètica i ambiental. El que cal esbrinar ara és com actuen i interactuen aquests factors exactament, quins processos neurobiològics condicionen aquestes interaccions gen-gen, gen-ambient i ambient-ambient, i quins són els gens implicats. |

Jordi E. Obiols  
(Barcelona, 1955)

Llicenciat en medicina i cirurgia per la Universitat de Barcelona, va obtenir el grau de doctor en medicina el 1985.

Des del 1995 és catedràtic de psicopatologia al Departament de Psicologia Clínica i de la Salut de la UAB. És el cap de la Unitat de Recerca en Psicopatologia i Neuropsicologia, i també coordina el Màster oficial de recerca en psicologia clínica i el Màster de psicopatologia clínica de l'adult de la UAB. El seu camp d'interès principal és l'esquizofrènia i, específicament, l'estudi dels marcadors psicobiològics de risc per a aquestes psicosis. Ha publicat tres monografies sobre esquizofrènia i més de seixanta articles en revistes especialitzades.

## Referències bibliogràfiques

- BADNER, J. A.; GERSHON, E. S. (2002). «Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia». *Mol. Psychiatry*, vol. 7 (4), p. 405-411.
- FANANAS, L. [et al.] (1996). «Dermatoglyphics *a-b* ridge count as a possible marker for developmental disturbance in Schizophrenia: Replication in two samples». *Schizophrenia Research*, vol. 20 (3), p. 307.
- GOTTESMAN, I. I.; BERTELSEN, A. (1989). «Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 46, p. 867-872.
- JONES, P. [et al.] (1994). «Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort». *Lancet*, núm. 344, p. 1398-1402.
- KHASHAN, A. S. [et al.] (2008). «Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events». *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 65 (2), p. 146-152.
- LEWIS, C. [et al.] (2003). «Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia». *The Amer. J. Hum. Genet.*, núm. 73, p. 1, 34-48.
- MEDNICK, S. S. [et al.] (1988). «Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 45, p. 189-192.
- MURRAY, R. M.; LEWIS, S. W. (1987). «Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?». *Brit. Med. J.*, núm. 295, p. 681-682.
- OS, J. VAN [et al.] (2002). «Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study». *Am. J. Epidemiol.*, vol. 156 (4), p. 319-327.
- PEDERSEN, C. C.; MORTENSEN, P. B. (2001). «Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 58, p. 1038-1046.
- WALSH, T. [et al.] (2008). «Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia». *Science*, vol. 321 (5889), p. 640.
- WEINBERGER, D. R. [et al.] (1987). «Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia». *Arch. Gen. Psychiatry*, núm. 44, p. 660-669.

S

M