

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS EN LA ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Identification of Genetic Factors in the Etiology of Schizophrenia

ARGEL AGUILAR-VALLES¹, Ph. D.

¹Douglas Mental Health University Institute, McGill University
6875 LaSalle Boulevard, 2nd floor Perry Pavilion, Montreal, Québec,
Canadá. argel.aguilarvalles@mail.mcgill.com

Presentado 27 de enero de 2011, aceptado 20 de abril de 2011, correcciones 1 de julio de 2011.

RESUMEN

Esquizofrenia es un trastorno mental que afecta aproximadamente 1% de la población mundial. Está caracterizada por episodios psicóticos, en los cuales los individuos presentan alucinaciones y/o delirios. A su vez, este trastorno involucra un fuerte componente de disfunción social, falta de motivación y deficiencias cognitivas profundas. Las causas de este trastorno se desconocen a ciencia cierta, aunque la evidencia acumulada indica que surge por alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. Entre los factores que incrementan el riesgo a desarrollar este trastorno se encuentran varios elementos del ambiente incluyendo, infecciones y malnutrición prenatal, así como complicaciones durante el parto. Sin embargo, estudios detallados han corroborado la existencia de factores genéticos involucrados en el desarrollo de esquizofrenia y señalan a estos como los factores más importantes que parecen determinar la aparición de la enfermedad. A pesar de esto, la identificación de genes involucrados en el desarrollo de esta enfermedad ha resultado ser una de las tareas más difíciles que enfrentan la genética y la genómica. El desarrollo de técnicas modernas para el estudio del genoma humano ha permitido estudiar de forma sistemática las variaciones en la secuencia y estructura del genoma que dan lugar a esquizofrenia, permitiendo la identificación de cientos de genes, que pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Además, se ha sugerido que muchos de estos genes están involucrados en varias enfermedades mentales que en la actualidad se diagnostican como trastornos diferentes, pero cuyo substrato biológico pudiera ser similar.

Palabras clave: esquizofrenia, desarrollo, deleciones, duplicaciones, polimorfismos.

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental disorder that affects approximately 1% of the worldwide population. It is characterized by psychotic episodes in which individuals have hallucinations or delusions. This disorder also involves a strong element of social dysfunction, lack of motivation and profound cognitive deficits. The causes of this disorder remain largely unknown, but evidence indicates that arises from changes in

the development of the central nervous system. Among the identified risk factors for this disorder are several environmental events, including prenatal infections and malnutrition, and complications during childbirth. However, the most important factor seems to be genetics. Despite this, the identification of genes involved in the development of this disorder has emerged as one of the most difficult tasks facing modern genetics and genomics. The development of techniques for studying the human genome has allowed a more systematic approach to determine variations in the genome sequence and structure that are casually involved in schizophrenia. These studies suggest the participation of hundreds of genes in schizophrenia development. In addition, it has been suggested that many of these genes are involved in various mental illnesses that today are diagnosed as separate entities, but whose biological substrate may be shared.

Key words: schizophrenia, deletions, development, duplications, polymorphisms.

¿QUÉ ES ESQUIZOFRENIA?

Esquizofrenia es un trastorno mental heterogéneo que afecta aproximadamente 1% de la población mundial (Walker *et al.*, 2004) y cuya sintomatología varía considerablemente entre pacientes. Se la ha denominado la peor enfermedad que afecta a la población mundial (Anónimo, 1988) y se estima que es el séptimo trastorno más costoso en sociedades modernas (Freedman, 2003). La complejidad de la esquizofrenia también se extiende a su etiología, ya que la evidencia epidemiológica sugiere que este es un trastorno de origen multifactorial, involucrando factores tanto genéticos como ambientales. Además, los factores genéticos parecen ser de gran complejidad, involucrando mutaciones en cientos de genes (Gejman *et al.*, 2010).

La esquizofrenia está definida por una serie de síntomas conductuales clasificados como positivos, negativos y cognitivos (Walker *et al.*, 2004; Ross *et al.*, 2006; van Os y Kapur, 2009). Los síntomas positivos se refieren a aquellos que involucran exceso de ideas, experiencias sensoriales o comportamientos; estos incluyen alucinaciones, delirios y comportamientos atípicos (Walker *et al.*, 2004). Por otra parte, los síntomas negativos están definidos como una disminución en ciertos comportamientos, como afectividad reducida, anhedonia y falta de motivación (Walker *et al.*, 2004). Finalmente los síntomas cognitivos son una serie de deficiencias en prácticamente todos los dominios del funcionamiento cognitivo, desde las tareas cognitivas más simples de procesamiento de información sensorial hasta las tareas mentales más complejas (Walker *et al.*, 2004). A pesar del efecto generalizado de la esquizofrenia en los procesos cognitivos, la memoria de trabajo parece ser uno de los dominios afectados más fuertemente (Walker *et al.*, 2004). La importancia de las deficiencias cognitivas no fue reconocida en las definiciones anteriores de la enfermedad, sin embargo, actualmente se consideran un componente central de la enfermedad que está presente en los individuos previo a la primera manifestación de los episodios psicóticos (Walker *et al.*, 2004; Ross *et al.*, 2006; van Os y Kapur, 2009).

El manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (4.^a edición revisada) establece los siguientes criterios para el diagnóstico de esquizofrenia: la presencia por lo menos un mes, de dos o más de los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o desorganizado y síntomas

negativos tales como pobreza afectiva, alogia o abulia (*American Psychiatric Association*, 2000). Si las ideas delirantes son extrañas, si consisten en una voz que relata los pensamientos o comportamiento del sujeto, o si dos voces conversan entre ellas, el diagnóstico de esquizofrenia es inmediato. Además, debe haber, por el mismo periodo de tiempo, disminución en el nivel de desempeño laboral, en las relaciones interpersonales y/o en el cuidado personal. Sin embargo, para poder ser considerada esquizofrenia, la duración mínima de estas alteraciones conductuales debe ser de seis meses. En este sentido, si los síntomas psicóticos han sido tratados exitosamente, se puede incluir en este periodo el tiempo que precedió al diagnóstico de la enfermedad (periodo prodrómico) o el periodo residual, en el cual solo se manifiestan los síntomas negativos, o síntomas positivos atenuados. Adicional a estos criterios, para poder diagnosticar esquizofrenia se debe excluir la posibilidad de que los síntomas se ajusten a otras enfermedades mentales, como el trastorno esquizoafectivo, o del estado de ánimo, el uso de sustancias adictivas (drogas de abuso o medicamentos) o cualquier otra enfermedad que pueda ser la causa de los síntomas descritos anteriormente.

La definición de esquizofrenia es bastante amplia, e incluye individuos con características conductuales claramente discernibles (Walker *et al.*, 2004). Al mismo tiempo, los síntomas individuales de la esquizofrenia se superponen con varios trastornos llamados no-afectivos, al cual la esquizofrenia pertenece, así como trastornos afectivos como enfermedad bipolar y depresión mayor (*American Psychiatric Association*, 2000). La cantidad de síntomas compartidos entre distintos trastornos mentales, puede sugerir que alteraciones similares en procesos neurobiológicos pueden subyacer las alteraciones conductuales de varios de estos trastornos mentales, lo cual representa un reto importante para la definición de estas enfermedades y para el sistema de diagnóstico actual. Esto, a su vez complica los estudios cuyo objetivo es determinar los factores de riesgo y causas potenciales de esquizofrenia y de trastornos relacionados.

Uno de los retos más importantes en la definición de esquizofrenia ha sido la dificultad en la identificación de las alteraciones del sistema nervioso que producen las alteraciones conductuales tan características de la enfermedad (Arnold *et al.*, 1998; Ross *et al.*, 2006). En este sentido, no existen hasta la fecha fenotipos neuronales específicos a este trastorno, lo cual ha impedido una mejor definición de esquizofrenia, así como su clara distinción de otros trastornos mentales con síntomas similares. Al mismo tiempo, esto impide un diagnóstico temprano de riesgo de la enfermedad y excluye la posibilidad de tratamientos preventivos.

Con el advenimiento de las técnicas modernas de imagen del organismo vivo, es posible identificar ciertas alteraciones, bastante consistentes, en el cerebro de esquizofrénicos, tales como: aumento en el volumen de los ventrículos laterales (Steen *et al.*, 2006; Danielyan y Nasrallah, 2009) acompañado de disminución en el volumen y densidad de la materia gris cortical (Selemon *et al.*, 1995; Selemon y Goldman-Rakic, 1999; Danielyan y Nasrallah, 2009), así como alteraciones de la materia blanca (Danielyan y Nasrallah, 2009). El significado funcional de estos cambios se desconoce, aunque algunos los correlacionan con síntomas cognitivos del trastorno (Rapoport *et al.*, 2005; Danielyan y Nasrallah, 2009).

Además de los estudios morfológicos, mucho de lo que actualmente se conoce sobre las bases neurobiológicas de la esquizofrenia ha surgido de estudios farmacológicos, los cua-

les permitieron la identificación de medicamentos antipsicóticos (Seeman y Lee, 1975; Creese *et al.*, 1976) que constituyen el tratamiento más efectivo hasta el momento. Los resultados de estos estudios indican, con mayor o menor consistencia, que los síntomas positivos de esquizofrenia surgen por hiperactividad del neurotransmisor dopamina (Carlsson y Lindqvist, 1963; Weinberger, 1987; Davis *et al.*, 1991), en un circuito neuronal que conecta el área ventral tegmental, en el tallo cerebral, con el núcleo *accumbens* en el complejo estriado (parte de los ganglios basales) y con la corteza prefrontal media, denominado en conjunto como el sistema dopaminérgico mesolímbico. La hiperactividad de dopamina mesolímbica está asociada con disminución de la innervación del principal neurotransmisor excitatorio, el ácido glutámico, aunque no está claro cuan extendido está el efecto en la neurotransmisión glutamatérgica (Coyle, 2006).

ETIOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA Y FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS

La hipótesis más aceptada en la actualidad con respecto a la etiología de la esquizofrenia sostiene que este trastorno ocurre por alteraciones del desarrollo del sistema nervioso central (Weinberger, 1987; Rapoport *et al.*, 2005; Fatemi y Folsom, 2009). Esta hipótesis se basa en ciertas observaciones morfológicas y conductuales. Por ejemplo, hay una ausencia total de signos de degeneración neuronal en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, lo cual descarta este tipo de mecanismos en el desarrollo de la enfermedad (Weinberger, 1987; Levitt, 2005; Rapoport *et al.*, 2005; Diccico-Bloom *et al.*, 2006). Adicionalmente, muchos individuos que desarrollan esquizofrenia como adultos, presentan diversas deficiencias cognitivas durante la infancia y adolescencia, las cuales predatan la aparición de síntomas sicóticos (Rapoport *et al.*, 2005; Ross *et al.*, 2006; Danielyan y Nasrallah, 2009; Fatemi y Folsom, 2009).

Los estudios iniciales de pedigrí, de gemelos, mellizos y de adopción, así como la determinación de prevalencia de la enfermedad entre familiares biológicos de individuos afectados por esquizofrenia permitieron establecer que ésta enfermedad se puede heredar, y por lo tanto, que factores genéticos deben estar involucrados en su origen (Gejman *et al.*, 2010). Los datos de estos estudios permitieron establecer que en gemelos, cuyo material genético es 100% idéntico, la concordancia de la enfermedad es de 50% (Cardno y Gottesman, 2000; Sullivan *et al.*, 2003). Adicionalmente, se determinó que factores genéticos podrían contribuir hasta 80% en la variabilidad del fenotipo entre individuos afectados (Mcgrath, 2007). Estos datos motivaron la búsqueda de variantes genéticas que estuviesen asociadas con la enfermedad y que permitieran entender los procesos biológicos que están afectados, en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. A través de la búsqueda de polimorfismos de nucleótidos únicos (SNPs por sus siglas en inglés) en genes candidatos, se han reportado variaciones genéticas en más de 800 genes asociados con susceptibilidad a esquizofrenia (para mayor información revisar www.schizophreniaforum.org/res/sczgene; Gejman *et al.*, 2010). Sin embargo, prácticamente ninguno de estos estudios ha sido replicado en trabajos independientes, descartando o al menos minimizando la importancia de las variaciones genéticas descubiertas en el contexto de la población total de individuos con el trastorno en cuestión (Gejman *et al.*, 2010).

Con el advenimiento de la genómica, es decir con el desarrollo de herramientas tecnológicas y de análisis de datos que permitieron el estudio de genomas completos, inclu-

yendo el humano, ha sido posible comenzar a investigar de forma más sistemática la presencia de variaciones genéticas en poblaciones de gran tamaño, que estén asociadas con la enfermedad. Los primeros estudios de este tipo, en los cuales se hace una búsqueda en toda la extensión del genoma de variaciones genéticas ligadas a esquizofrenia, han confirmado que ésta enfermedad es un desorden genético complejo en el cual muchos genes están involucrados, y cada gen confiere un efecto aditivo en el fenotipo del trastorno (O'donovan *et al.*, 2008; Sullivan *et al.*, 2008; Need *et al.*, 2009; Purcell *et al.*, 2009; Shi *et al.*, 2009; Stefansson *et al.*, 2009). En este sentido, el valor diagnóstico de las variaciones genéticas es muy limitado y deben considerarse en un modelo que involucre la interacción epistática entre los genes involucrados, así como las interacciones con factores ambientales de riesgo (Gejman *et al.*, 2010).

Los estudios de asociación en el genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés: *Genome-Wide Association Studies*) permitieron generar por primera vez evidencia en apoyo a la hipótesis de un modelo poligénico de la enfermedad. Además, estos estudios permitieron la identificación de variantes en el número de copias, que si bien ocurren poco frecuentemente (menos de 1% de la población de esquizofrénicos), involucran grandes regiones del genoma, mayores de 100.000 pares de bases (Walsh *et al.*, 2008; Sebat *et al.*, 2009; Bassett *et al.*, 2010).

Una de las regiones del genoma cuya variación está más consistentemente asociada con esquizofrenia, es la del complejo mayor de histocompatibilidad II (CMHII) ubicada en el cromosoma seis (Purcell *et al.*, 2009; Shi *et al.*, 2009; Stefansson *et al.*, 2009). En este segmento del genoma, los polimorfismos más fuertemente asociados con esquizofrenia se encuentran en cercanía a un grupo de genes que codifican para histonas, el componente proteico de la cromatina, y varios genes involucrados en la respuesta inmune (Dixon *et al.*, 2007). Muchas de las variaciones asociadas, sin embargo, se encuentran localizadas en regiones intergénicas no codificantes, es decir, regiones del genoma que no contienen información que pueda traducirse en proteínas (Purcell *et al.*, 2009; Shi *et al.*, 2009; Stefansson *et al.*, 2009). Una de las posibles explicaciones de estos resultados es que estas secuencias se encuentren involucradas en funciones regulatorias, las cuales participan en el control de expresión de genes circundantes (Kleinjan y Van Heyningen, 2005); pues también se sabe que gran parte del genoma se transcribe, tanto de regiones génicas como intergénicas (Birney *et al.*, 2007). Se ha demostrado también que algunos de los RNAs no-codificantes tienen funciones biológicas definidas, aunque se requiere generar evidencia para la gran mayoría de los casos de transcritos no codificantes. Una interpretación alternativa es que las regiones asociadas representen marcadores genéticos ligados a otras variaciones que se encuentran en cercanía física.

Finalmente, variaciones raras y de gran tamaño en el número de copias, relacionadas con deleciones o duplicaciones de tramos del genoma, que van desde 1.000 hasta varios millones de pares de bases se han implicado en esquizofrenia (Bassett *et al.*, 2010). Los resultados indican la existencia de este tipo de alteraciones en varias regiones del genoma, incluyendo regiones en los cromosomas uno (Stefansson *et al.*, 2008; *The International Schizophrenia Consortium*, 2008; Walsh *et al.*, 2008), dos (Walsh *et al.*, 2008; *The International Schizophrenia Consortium*, 2008), siete (*The International Schizophrenia Consortium*, 2008), 15 (Stefansson *et al.*, 2008; *The International Schizophrenia Consortium*, 2008), 16 (Stefansson *et al.*, 2008; Walsh *et al.*, 2008) y 22 (Bassett y Chow, 2008; Bassett *et al.*, 2008). De estas,

la delección de aproximadamente tres millones de pares de bases en el cromosoma 22 representa el factor de riesgo más grande que se conoce para esquizofrenia (Karayiorgou *et al.*, 2010). Los individuos portadores de esta delección desarrollan el síndrome conocido como velocardiofacial, de los cuales el 30% desarrollan psicosis, de los cuales 80% es esquizofrenia (Shprintzen *et al.*, 1992; Pulver *et al.*, 1994; Murphy *et al.*, 1999).

La participación de variaciones genéticas es indiscutible en el desarrollo de esquizofrenia. Sin embargo, el estudio de estas variaciones ha revelado que la esquizofrenia, junto con otros trastornos mentales, quizá represente una de las enfermedades genéticamente más complejas y solo se ha empezado a entender la naturaleza de las alteraciones genómicas que ocurren en este trastorno. No debemos olvidar, que en su etiología la esquizofrenia y otras formas de psicosis involucran factores ambientales. Una gran cantidad de evidencia se ha generado a este respecto y se han identificado varias complicaciones durante la gestación y parto como factores que incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad (Feinberg, 1982; Weinberger, 1987; Gilmore *et al.*, 1998; Mathalon *et al.*, 2003; Rapoport *et al.*, 2005; Fatemi y Folsom, 2009). Estos descubrimientos apoyan la hipótesis de un origen de la enfermedad durante el desarrollo del sistema nervioso (Trottier *et al.*, 1999; Arndt *et al.*, 2005; Levitt, 2005; Caspi y Moffitt, 2006), y deben tomarse en cuenta, junto con los factores genéticos, para entender como se originan enfermedades como la esquizofrenia.

Muchos de estos factores ambientales están asociados con activación del sistema inmune (infecciones prenatales, estrés materno, etc.; Geddes y Lawrie, 1995; Cannon *et al.*, 2002; Deverman y Patterson, 2009; Brown y Derkits, 2010) lo cual pudiera estar relacionado con el hecho de que polimorfismos y variantes en el número de copias ocurran en genes o regiones genómicas que contienen genes involucrados en la función del sistema inmune, como la región del CMHII. Esto sugiere que factores ambientales podrían incrementar el riesgo de desarrollo de trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, en casos donde exista predisposición genética (Rapoport *et al.*, 2005; Caspi y Moffitt, 2006; Dean *et al.*, 2009).

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la M. Sc. Edna P. Matta Camacho por la revisión crítica de este manuscrito. Así mismo a la Dra. Nubia Matta Camacho por la invitación para participar en la Cátedra de Sede José Celestino Mutis de la Universidad Nacional de Colombia: “Todo lo que usted quiere saber de genética y nunca se atrevió a preguntar” y el soporte económico para la asistencia a dicho evento. Finalmente a la Biol. Lina María Caballero Villalobos por el apoyo en los trámites administrativos durante el evento.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Electronic DSM-IV-TR Plus, pp., edited by A. P. Association. American Psychiatric Association. Washington, D.C.; 2000.

ANÓNIMO. Where Next with Psychiatric Illness? *Nature*. 1988;336:95-96.

ARNDT TL, STODGELL CJ, RODIER PM. The Teratology of Autism. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23:189-199.

ARNOLD SE, TROJANOWSKI JQ, GUR RE, BLACKWELL P, HAN LY, CHOI C. Absence of Neurodegeneration and Neural Injury in the Cerebral Cortex in a Sample of Elderly Patients with Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:225-232.

BASSETT AS, CHOW EW. Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10:148-157.

BASSETT AS, MARSHALL CR, LIONEL AC, CHOW EW, SCHERER SW. Copy Number Variations and Risk for Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2008;17:4045-4053.

BASSETT AS, SCHERER SW, BRZUSTOWICZ LM. Copy Number Variations in Schizophrenia: Critical Review and New Perspectives on Concepts of Genetics and Disease. *Am J Psychiatry*. 2010;167:899-914.

BIRNEY E, STAMATOYANNOPOULOS JA, DUTTA A, GUIGO R, GINGERAS TR, MARGULIES EH *et al*. Identification and Analysis of Functional Elements in 1% of the Human Genome by the ENCODE Pilot Project. *Nature*. 2007;447:799-816.

BROWN AS, DERKITS EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am J Psychiatry*. 2010;167:261-280.

CANNON M, JONES PB, MURRAY RM. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-analytic Review. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1080-1092.

CARDNO AG, GOTTESMAN, II. Twin Studies of Schizophrenia: From Bow-and-arrow Concordances to Star Wars Mx and Functional Genomics. *Am J Med Genet*. 2000;97:12-17.

CARLSSON A, LINDQVIST M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol*. (Copenh) 1963;20:140-144.

CASPI A, MOFFITT TE. Gene-environment Interactions in Psychiatry: Joining Forces with Neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:583-590.

COYLE JT. Glutamate and Schizophrenia: Beyond the Dopamine Hypothesis. *Cell mol neurobiol*. 2006;26:365-384.

CREESE I, BURT DR, SNYDER SH. Dopamine Receptor Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Antischizophrenic Drugs. *Science*. 1976;192:481-483.

DANIELYAN A, NASRALLAH HA. Neurological Disorders in Schizophrenia. *Psychiat Clin N Am*. 2009;32:719-757.

DAVIS KL, KAHN RS, KO G, DAVIDSON M. Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1474-1486.

DEAN B, BOER S, GIBBONS A, MONEY T, SCARR E. Recent Advances in Postmortem Pathology and Neurochemistry in Schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:154-160.

DEVERMAN BE, PATTERSON PH. Cytokines and CNS Development. *Neuron*. 2009;64:61-78.

DICICCO-BLOOM E, LORD C, ZWAIGENBAUM L, COURCHESNE E, DAGER SR, SCHMITZ C *et al*. The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *J Neurosci*. 2006;26:6897-6906.

DIXON AL, LIANG L, MOFFATT MF, CHEN W, HEATH S, WONG KC *et al*. A Genome-wide Association Study of Global Gene Expression. *Nat Genet*. 2007;39:1202-1207.

FATEMI SH, FOLSOM TD. The Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia bull.* 2009;35:528-548.

FEINBERG I. Schizophrenia: Caused by a Fault in Programmed Synaptic Elimination During Adolescence? *J Psychiatr Res.* 1982;17:319-334.

FREEDMAN R. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2003;349:1738-1749.

GEDDES JR, LAWRIE SM. Obstetric Complications and Schizophrenia: A Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1995;167:786-793.

GEJMAN PV, SANDERS AR, DUAN J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33:35-66.

GILMORE JH, VAN TOL J, KLEWER MA, SILVA SG, COHEN SB, HERTZBERG BS *et al.* Mild Ventriculomegaly Detected in Utero with Ultrasound: Clinical Associations and Implications for Schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;33:133-140.

KARAYIORGOU M, SIMON TJ, GOGOS JA. 22q11.2 Microdeletions: Linking DNA Structural Variation to Brain Dysfunction and Schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:402-416.

KLEINJAN DA, VAN HEYNINGEN V. Long-range Control of Gene Expression: Emerging Mechanisms and Disruption in Disease. *Am J Hum Genet.* 2005;76:8-32.

LEVITT P. Developmental Neurobiology and Clinical Disorders: Lost in Translation? *Neuron.* 2005;46:407-412.

MATHALON DH, RAPOPORT JL, DAVIS KL, KRYSTAL JH. Neurotoxicity, Neuroplasticity, and Magnetic Resonance Imaging Morphometry. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:846-848; author reply 848-849.

MCGRATH JJ. The Surprisingly Rich Contours of Schizophrenia Epidemiology. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:14-16.

MURPHY KC, JONES LA, OWEN MJ. High Rates of Schizophrenia in Adults with Velo-cardio-facial Syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:940-945.

NEED AC, GE D, WEALE ME, MAIA J, FENG S, HEINZEN EL *et al.* A Genome-wide Investigation of SNPs and CNVs in Schizophrenia. *Plos Genet.* 2009;5:e1000373.

O'DONOVAN MC, CRADDOCK N, NORTON N, WILLIAMS H, PEIRCE T, MOSKVINA V *et al.* Identification of Loci Associated with Schizophrenia by Genome-wide Association and Follow-up. *Nat Genet.* 2008;40:1053-1055.

PULVER AE, NESTADT G, GOLDBERG R, SHPRINTZEN RJ, LAMACZ M, WOLYNIEC PS *et al.* Psychotic Illness in Patients Diagnosed with Velo-cardio-facial Syndrome and their Relatives. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182:476-478.

PURCELL SM, WRAY NR, STONE JL, VISSCHER PM, O'DONOVAN MC, SULLIVAN PF *et al.* Common Polygenic Variation Contributes to Risk of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Nature.* 2009;460:748-752.

RAPOPORT JL, ADDINGTON AM, FRANGOU S, PSYCH MR. The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2005. *Mol Psychiatry.* 2005;10:434-449.

ROSS CA, MARGOLIS RL, READING SA, PLETNIKOV M, COYLE JT. Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron.* 2006;52:139-153.

SEBAT J, LEVY DL, MCCARTHY SE. Rare Structural Variants in Schizophrenia: One Disorder, Multiple Mutations; One Mutation, Multiple Disorders. *Trends Genet.* 2009;25:528-535.

- SEEMAN P, LEE T. Antipsychotic Drugs: Direct Correlation Between Clinical Potency and Presynaptic Action on Dopamine Neurons. *Science*. 1975;188:1217-1219.
- SELEMON LD, GOLDMAN-RAKIC PS. The Reduced Neuropil Hypothesis: A Circuit Based Model of Schizophrenia. *Biol psychiat*. 1999;45:17-25.
- SELEMON LD, RAJKOWSKA G, GOLDMAN-RAKIC PS. Abnormally High Neuronal Density in the schizophrenic Cortex. A Morphometric Analysis of Prefrontal Area 9 and Occipital Area 17. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:805-818;819-820.
- SHI J, LEVINSON DF, DUAN J, SANDERS AR, ZHENG Y, PE'ER I *et al*. Common Variants on Chromosome 6p22.1 are Associated with Schizophrenia. *Nature*. 2009;460:753-757.
- SHPRINTZEN RJ, GOLDBERG R, GOLDING-KUSHNER KJ, MARION RW. Late-onset Psychosis in the Velo-cardio-facial Syndrome. *Am J Med Genet*. 1992;42:141-142.
- STEEN RG, MULL C, MCCLURE R, HAMER RM, LIEBERMAN JA. Brain Volume in First-episode Schizophrenia: Systematic Review and Meta-analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188:510-518.
- STEFANSSON H, OPHOFF RA, STEINBERG S, ANDREASSEN OA, CICHON S, RUJESCU D *et al*. Common Variants Conferring Risk of Schizophrenia. *Nature*. 2009;460:744-747.
- STEFANSSON H, RUJESCU D, CICHON S, PIETILAINEN OP, INGASON A, STEINBERG S *et al*. Large Recurrent Microdeletions Associated with Schizophrenia. *Nature*. 2008;455:232-236.
- SULLIVAN PF, KENDLER KS, NEALE MC. Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-analysis of twin Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1187-1192.
- SULLIVAN PF, LIN D, TZENG JY, VAN DEN OORD E, PERKINS D, STROUP TS *et al*. Genomewide Association for Schizophrenia in the CATIE Study: Results of Stage 1. *Mol Psychiatry*. 2008;13:570-584.
- THE INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM. Rare Chromosomal Deletions and Duplications Increase Risk of Schizophrenia. *Nature*. 2008;455:237-241.
- TROTTIER G, SRIVASTAVA L, WALKER CD. Etiology of Infantile Autism: A Review of Recent Advances in Genetic and Neurobiological Research. *J Psychiatry Neurosci*. 1999;24:103-115.
- VAN OS J, KAPUR S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635-645.
- WALKER E, KESTLER L, BOLLINI A, HOCHMAN KM. Schizophrenia: Etiology and Course. *Annu Rev Clin Psycho*. 2004;55:401-430.
- WALSH T, MCCLELLAN JM, MCCARTHY SE, ADDINGTON AM, PIERCE SB, COOPER GM *et al*. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science*. 2008;320:539-543.
- WEINBERGER DR. Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:660-669.