

# GENETICA DE LA ESQUIZOFRENIA: ALGUNOS GENES CANDIDATOS ASOCIADOS

## GENETICS OF SCHIZOPHRENIA: SOME CANDIDATE GENES ASSOCIATED

Mayerly Paola Sanchez Espinosa<sup>1\*</sup>, Lorena Zayda Corredor Rozo<sup>1</sup>,  
Ruth Maribel Forero Castro<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidad Pedagógica Y Tecnológica De Colombia, Tunja, Boyacá, Colombia. mayely.sanchez@uptc.edu.co

Recibido: Agosto 28 de 2009

Aceptado: Marzo 3 de 2010

\*Correspondencia del autor. Universidad Pedagógica Y Tecnológica De Colombia, Tunja, Boyacá, Colombia. Avenida Central del Norte.  
Teléfonos. (098) 7422174/76. Ext 1950 Escuela de Ciencias Biológicas. E-mail: mayely.sanchez@uptc.edu.co

### RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad que afecta a nivel mundial el 1% de la población general con una heredabilidad hasta del 80%. El estudio de esta enfermedad soporta evidencias de causa genética, que involucran la interacción entre múltiples genes, representando una manera compleja de herencia.

Los estudios genéticos de la esquizofrenia, han aportado en la determinación de su etiología. Existen cuatro enfoques para identificar genes de susceptibilidad: los estudios de ligamiento genético, de asociación, de convergencia genómica y de anormalidades cromosómicas. Las regiones cromosómicas anormales en pacientes con esta enfermedad, albergan genes de susceptibilidad que codifican primordialmente para proteínas involucradas en funciones neurotransmisoras. Como parte de los factores genéticos hallados en esta patología, esta revisión documenta aspectos biológicos y moleculares de 23 genes candidatos asociados con la esquizofrenia. Para ello se tomaron artículos que reportaron genes implicados en anormalidades cromosómicas y se revisaron bases de datos genómicas complementarias. Para la aparición de la esquizofrenia, el paciente debe portar determinado número de genes de susceptibilidad y estar expuesto a diferentes factores de riesgo ambientales. Sin embargo, se presume que diferentes grupos de personas con esquizofrenia van a presentar diversas combinaciones de genes mutados, lo que puede explicar que algunos hallazgos no se repliquen al estudiar poblaciones particulares y el encontrar tantos resultados positivos puede sugerir que algunos de ellos, no estén realmente asociados con el desarrollo de la enfermedad; sin embargo es posible que otros si lo estén y reflejen la probable heterogeneidad genética de este desorden.

**PALABRAS CLAVE:** Esquizofrenia, cromosomas, genética, genes candidatos, estudios de asociación, estudios de ligamiento.

## ABSTRACT

Schizophrenia is a disease that affects 1% worldwide in the general population with a heritability of up to 80%. The study of this disease because of genetic evidence supports that involve interactions among multiple genes, thus representing a complex inheritance.

Genetic studies of schizophrenia have made in determining its etiology. There are four approaches to identifying susceptibility genes: studies of genetic linkage, association, convergence genomic and chromosomal abnormalities. Abnormal chromosomal regions in patients with this disease, host susceptibility genes encoding proteins primarily involved in neurotransmitter function. As part of the genetic factors identified in this disease, this review documents and molecular biological aspects of 23 candidate genes associated with schizophrenia. This took items reported genes involved in chromosomal abnormalities and reviewed additional genomic databases. For the onset of schizophrenia, the patient should carry a number of susceptibility genes and be exposed to different environmental risk factors. However, it is assumed that different groups of people with schizophrenia are present different combinations of mutated genes, which may explain some findings do not replicate the study populations and found many positive results may suggest that some of them are not actually associated with the development of the disease, but others may be and if they reflect the probable genetic heterogeneity of this disorder.

**KEY WORDS:** Schizophrenia, chromosomes, genetics, candidate genes, association studies, linkage studies.

## INTRODUCCION:

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica con heredabilidad hasta del 80%, que afecta a nivel mundial el 1% de la población general e incrementa con el grado de relación genética de los individuos afectados. Al ser una entidad multifactorial, hace parte de los desórdenes psiquiátricos de gran heterogeneidad y etiología genética, el cual representa una manera compleja de herencia y por ello los loci específicos no han sido identificados en su totalidad. Desde el punto de vista genético, existen actualmente 4 enfoques principales para estudiar esta enfermedad: los estudios de ligamiento genético, estudios de asociación, de convergencia genómica y los estudios citogenéticos (1).

Para poder identificar el componente genético de la Esquizofrenia, se siguen realizando mundialmente estudios a nivel molecular, que permiten comprender la manera como éste influye en la patogenénesis de la enfermedad. Con base en ello, esta revisión documenta aspectos biológicos y moleculares de 23 genes candidatos asociados en la literatura mundial con la esquizofrenia, los cuales se localizan en regiones cromosómicas involucradas en anormalidades cromosómicas en este tipo de pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

La literatura sobre genes candidatos, fue adquirida de artículos que reportaron anormalidades cromosómicas en pacientes con esquizofrenia y de bases de datos genó-

micas como SCHIZOPHRENIA RESEARCH FORUM (www.szgene.org), PUBMED (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) y otras relacionadas. La información acerca de las anormalidades cromosómicas, fue registrada de acuerdo a los siguientes criterios: (a) Artículos de cualquier tipo de estudio (poblacionales, caso control, caso reporte, revisiones sistemáticas o metaanálisis publicados, etc.) (b) con técnicas citogenéticas convencionales y/o moleculares (c) con técnicas de biología molecular (d) de cualquier año y cualquier tipo de población. (e) Pacientes con diagnóstico confirmado de esquizofrenia, según criterios psiquiátricos del *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) vigentes. (f) Artículos tanto en inglés como en español.

## RESULTADOS Y DISCUSION

### Genética molecular de la esquizofrenia

Uno de los objetivos de localizar genes candidatos en el genoma, es hallar mutaciones que presumiblemente pueden participar en la fisiopatología de la enfermedad. En el caso de la esquizofrenia, se han buscado mutaciones en los genes que codifican para los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos y de otros neurotransmisores que pueden estar alterados en la enfermedad.

A nivel molecular los genes susceptibles pueden ser ampliamente estudiados con la realización de estudios de *ligamiento* y de *asociación*, que tienen como finalidad detectar cuándo una enfermedad está asociada con

un alelo específico de un gen determinado (1). La dificultad ahora radica en acortar la lista de genes candidatos de un extenso número de investigaciones mundiales, pero dentro de los más citados se pueden mencionar los siguientes:

**Asociación del gen DISC1 sobre la región 1q42:** la función molecular de este gen es desconocida, pero se cree que DISC1 al tener regulación en el citoesqueleto puede afectar la migración neuronal, factor de crecimiento nervioso y el transporte intracelular (2). Varios estudios también hacen asociaciones entre DISC1 y la esquizofrenia, (3)

**Asociación del gen DISC2 sobre la región 1q42.1:** Aunque no se ha logrado precisar la función biológica concreta del gen DISC2 (*Disrupted-in-Schizophrenia-2*), se asume que hace parte de la modulación de la expresión en la actividad neuronal ya que presenta un atractivo mecanismo antisentido por el cual puede regular la expresión de DISC1.

**Asociación del gen ERBB4 sobre la región 2q33.3-q34:** Dos genes importantes para el desarrollo humano e implicados en el equilibrio entre la excitación y la inhibición de las células de cerebro son Neuregulina-1 y su receptor, ERBB4. Éstos promueven la inhibición en los sitios de sinapsis cerebrales aumentando así la expulsión del neurotransmisor GABA. Silberberg *et al.* (5) concluyeron que NRG1 y ERBB4 son componentes biológicos involucrados en la esquizofrenia y tal vez afectan la migración celular con resultados en una alteración de la conectividad cortical.

**Asociación del gen DRD3 sobre la región 3q13:** DRD3 es uno de los genes que codifica para el receptor de dopamina tipo 3. La hipótesis dopaminérgica supone que la enfermedad resulta de una actividad excesiva de dopamina en la sinapsis cerebral. Ilani *et al.* (6) demostraron la correlación entre el receptor de dopamina sobre linfocitos y la esquizofrenia.

**Asociación del gen PMX2B sobre la región 4p13:** PHOX2B (PMX2B), codifica un factor de transcripción importante en el desarrollo de los nervios oculomotores y neuronas catecolaminérgicas, regula la expresión de las enzimas tirosina hidroxilasa y la dopamina beta-hidroxilasa. Se detectó una asociación entre genes polimórficos en personas con esquizofrenia con problemas de alineación ocular y estos resultados implicaban la existencia de otros genes de susceptibilidad a la esqui-

zofrenia que interactúan con PHOX2B (7).

**Asociación de los genes GABA y GABRG2 sobre la región 5q33:** Existen varias evidencias que indican alteraciones en la neurotransmisión del ácido aminobutírico (GABA) y que puede contribuir al desarrollo de los desordenes psiquiátricos, en particular al de la esquizofrenia.

**Asociación del gen EPN4 sobre la región 5q33.:** Epsin-4 (EPN4) es el gen que codifica para la proteína clatrina, a su vez asociada con la proteína endotropina, la cual tiene un papel importante en el transporte y estabilidad de las vesículas neurotransmisoras, en la sinapsis, y en la regulación y almacenamiento de algunos neurotransmisores en el cerebro. Adicionalmente Pimm *et al.* (8) sugirieron que una determinación genética anormal en la estructura, función o expresión de la endotropina en el cromosoma 5q33, puede estar asociada con la esquizofrenia.

**Asociación del gen DRD1 sobre la región 5q35.1:** Este gen es responsable de la reacción psicoestimulante en el cerebro, mediante la producción de ciclo del adenosin monofosfato (AMP) siendo primordial en la actividad del receptor Dopaminérgico D1. Ello caracteriza a este gen con la esquizofrenia, ya que el D1 guarda una posible relación con los síntomas negativos de la enfermedad (9).

**Asociación del gen DTNBP1 sobre la región 6p24:** Una posible teoría, por la cual DTNBP1 se implica en la esquizofrenia podría ser por anomalías en la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica y éste sistema glutamérgico es de gran interés en la esquizofrenia. La expresión de este gen es reducida en ciertas regiones cerebrales de los pacientes esquizofrénicos y está asociada con cambios adicionales en la neurotransmisión glutamatérgica. (10)

**Asociación del gen RELN sobre la región 7q22:** Este gen codifica una glicoproteína llamada relina implicada en el posicionamiento y migración de neuronas al hipocampo y la corteza durante el neurodesarrollo. Los hallazgos que respaldan su papel en la enfermedad son la expresión disminuida de esta proteína en el cerebro de esquizofrénicos (11).

**Asociación del gen NRG1 sobre la región 8p21-p12:** Actualmente hay dos teorías en lo que se refiere al mecanismo por el cual neuregulina confiere susceptibili-

dad. La primera involucra una mielinación anormal de neuregulina, conduciendo una desestabilización sináptica e incrementando la asociación con esquizofrenia. Otra teoría indica que NRG1 regula neurotransmisores incluyendo receptores de glutamato y receptores GABA por lo que la expresión anormal de la neuregulina y las alteraciones en la actividad de estos receptores incrementan la vulnerabilidad a la esquizofrenia.

**Asociación del gen PPP3CC sobre la región 8p21:** Gerber *et al.* (12) identificaron al gen PPP3CC y a otros genes en la familia EGR como causantes muy probables de la enfermedad. Estos genes son críticos en la vía de señalización para la enzima cerebral calcineurina. La calcineurina interviene en muchas funciones neuronales y estas alteraciones pueden causar pensamiento desorganizado, déficit de atención, problemas de memoria y del lenguaje, todos ellos síntomas que caracterizan a la esquizofrenia. En este estudio muestran evidencias biológicas y genéticas de que el PPP3CC y el EGR 3, son constituyentes de la ruta de señalización de la calcineurina y pueden de forma independiente, favorecer el riesgo de desarrollar la esquizofrenia.

**Asociación del gen GRIN1 sobre la región 9p34.:** También es conocido como N-methyl-d-aspartate (NMDAR) receptor glutamatérgico, que actúa en el sistema nervioso central como un regulador para la liberación de neurotransmisores como dopamina, noradrenalina, acetilcolina y GABA. Este ha sido propuesto como un indicador del aumento glutamatérgico y de la exagerada respuesta del sistema monoaminérgico, el cual es consistente con la sintomatología de la esquizofrenia (13).

**Asociación del gen DRD2 y DRD4 sobre el cromosoma 1:** Son genes candidatos para la mayoría de los desórdenes psiquiátricos, que incluyen los receptores de dopamina D2 (DRD2) en 11q23 y D4 (DRD4) en 11p15. Los receptores para la dopamina son una pareja de proteínas confinadas a las neuronas postsinápticas dopaminérgicas que centralmente involucran la ruta cerebral mesocorticolímbica (14).

**Asociación del gen BDNF sobre el cromosoma 11p13:** La mayoría de los individuos que desarrollan la esquizofrenia han presentado complicaciones obstétricas. Por ende, algunos autores consideran al gen BDNF es importante para la etiología de la enfermedad ya que participa en los procesos de diferenciación de neuroblastos a neuronas, mediante la síntesis de proteínas estructurales, de citoesqueleto, de sinapsis, sistemas de

síntesis de degradación y receptación de neurotransmisores y receptores (15).

**Asociación del gen NOS1 sobre la región 12q24.2q24.3:** Existe una fuerte evidencia que demuestra el papel de mensajero biológico del óxido nítrico (NO) en el funcionamiento fisiológico y patológico del sistema nervioso central. Dentro del cerebro, el 90% de la formación de NO es catalizada por el óxido nítrico sintetasa neuronal (NOS1). Varias líneas de evidencia han implicado al NO y NOS1 en la patofisiología de la esquizofrenia por las anomalías en la regulación dopamiérgica (16).

**Asociación del gen DAO sobre la región 12q24:** Este gen codifica para la enzima peroxisomal D-aminoácido oxidasa. La enzima es una flavoproteína que utiliza flavina adenina dinucleótido (FAD) como grupo prostético. Su función biológica no se conoce, pero éste puede actuar como un agente desintoxicante que elimina ácidos D-amino que se acumulan durante el envejecimiento. Este gen puede jugar un papel en la fisiopatología de la esquizofrenia.

**Asociación del gen G72 sobre la región 13q34:** En diferentes estudios se ha demostrado que el gen G72 está asociado con el riesgo para desarrollar la esquizofrenia, ya que participa en el déficit neurocognitivo a través de la disfunción cognoscitiva y la reducción de la actividad del hipocampo (17).

**Asociación del gen AKT1 sobre la región 14q32.3:** Emamian *et al.* (18) proporcionaron evidencias de que la vía de señalización del gen AKT1 tiene un papel importante en la esquizofrenia. Específicamente, presentaron evidencias de disminución en los niveles de la proteína AKT1 y los niveles de fosforilación de GSK3B en los linfocitos y el cerebro de individuos con esquizofrenia.

**Asociación del gen CHRNA7 sobre la región 15q14:** Los receptores nAChRs (*nicotinic acetylcholine*) son miembros de una familia ligada a los canales iónicos que intervienen en la velocidad de las señales de transmisión sináptica. Freedman *et al.* (19) demostraron que este gen está altamente relacionado con la esquizofrenia.

**Asociación del gen APOE sobre la región 19q13:** la apolipoproteína E (APOE) es reguladora del metabolismo cerebral; en la modulación de la actividad fisiológica de algunos neurotransmisores o en determinadas

hormonas implicadas en el sistema nervioso (20).

**Asociación del gen OLIG2 sobre el cromosoma 21:**

La expresión del mRNA de OLIG2 se correlacionó significativamente con CNP y ERBB4 en la corteza normal del cerebro humano. Este gen regula la función y diferenciación oligodendrocítica e interactúa con otros genes relacionados con la mielina. Estudios recientes han demostrado que si es alterada la función de este gen, puede ser un riesgo para padecer la esquizofrenia (21).

**Asociación del gen COMT sobre la región 22q11:**

El gen COMT trabaja en la síntesis y degradación de catecolaminas. La enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) interviene de un modo significativo en la regulación del sistema dopaminérgico, especialmente en la corteza prefrontal. En estudios como el de Díez, *et al.* (22) se evaluó la asociación entre la actividad enzimática de la COMT y la esquizofrenia, aunque los resultados no fueron concluyentes.

**CONCLUSIONES**

Existe un modelo dinámico y multifactorial en el que distintos genes con un efecto de reducida magnitud interactúan entre sí junto con factores ambientales, que dan como resultado la aparición de la esquizofrenia (23).

Se presume que diferentes grupos de personas con esquizofrenia van a presentar diversas combinaciones de genes mutados, lo que puede explicar que algunos hallazgos no se repliquen al estudiar poblaciones particulares y el encontrar tantos resultados positivos puede sugerir que algunos de ellos no estén realmente asociados con el desarrollo de la enfermedad; sin embargo es posible que otros sí lo estén y reflejen la probable heterogeneidad genética de este desorden.

Los componentes etiopatogénicos de la enfermedad están todavía por aclararse. Es factible que los mecanismos involucrados sean múltiples y se entremezclen de forma compleja por no haber posiblemente una única vía de neurotransmisión para el desarrollo del trastorno haciendo difícil la comprensión de las bases del trastorno.

**BIBLIOGRAFIA**

- Owen DG, Miller P, Lawrie SM, Johnstone EC. Pathogenesis of schizophrenia: a psychopathological perspective. *Br J Psychiatry* 2005 May;186:386-93. “disponible en URL:<http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/full/186/5/386>”.
- Miyoshi K, Honda A, Baba K, Taniguchi M, Oono K, Fujita T, et al. Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry* 2003 Jul;8(7):685-94. “disponible en URL:<http://www.nature.com/mp/journal/v8/n7/abs/4001352a.html>”.
- Klar JA. A genetic mechanism implicates chromosome 11 in schizophrenia and bipolar diseases. *Genetics* 2004 Aug;167(4):1833-40. “disponible en URL:<http://www.genetics.org/cgi/content/full/167/4/1833>”.
- Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000 May 22;9(9):1415-23. “disponible en URL:<http://hmg.oxfordjournals.org/cgi/content/full/9/9/1415>”.
- Silberberg G, Darvasi A, Pinkas-Kramarski R, Navon R. The involvement of ErbB4 with schizophrenia: association and expression studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006 Mar 5;141(2):142-8. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402353>”.
- Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M, et al. A peripheral marker for schizophrenia: increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001 Jan 16;98(2):625-8. “disponible en URL:<http://www.pnas.org/content/98/2/625.full.pdf+html>”.
- Ide M, Yamada K, Toyota T, Iwayama Y, Ishitsuka Y, Minabe Y, et al. Genetic association analyses of PHOX2B and ASCL1 in neuropsychiatric disorders: evidence for association of ASCL1 with Parkinson's disease. *Hum Genet* 2005;117(6):520-27. “disponible en URL:<http://www.springerlink.com/content/v1834922m1241tt5/>”.

8. Pimm, McQuillin A. The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2005;76:902-07. “disponible en URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000292970760737X>”.
9. Robert JB. Sistema nervioso. Editorial Limusa. México 1991.
10. Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, *et al.* Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jun;61(6):544-55. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184234>”.
11. Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, *et al.* A decrease of reelin expresión as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Dec 22;95(26):15.718-23. “disponible en URL:<http://www.pnas.org/content/95/26/15718.full.pdf+html>”.
12. Gerber DJ, Hall D, Miyakawa T, Demars S, Gogos JA, Karayiorgou M, *et al.* Evidence for association of schizophrenia with genetic variation in the 8p21.3 gene PPP3CC, encoding the calcineurin gamma subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Jul 22;100(15):8993-8. “disponible en URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=166426>”.
13. Martucci L, Wong AH, Trakalo J, Cate-Carter T, Wong GW, Macciardi FM, Kennedy JL. N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia: TDT and case-control analyses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003 May;119B (Issue: 1 ):24-7
14. Neville J, Johnstone C, Robert T. Walton. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;23(6):540-5. “disponible en URL:<http://www3.interscience.wiley.com/journal/108071238/abstract>”.
15. Rianza BSC, Puente GR, Quintero GFJ, Chinchilla MA, Correas LJ, Vega PM, *et al.* Etiopatogenia de la esquizofrenia: el valor de la neurobiología, el desarrollo y la neurodegeneración. *Psiquis* 2004;25(6):243-63. “disponible en URL:<http://www.google.com.co/search?hl=es&q=related:www.ibanezyplaza.com/Biblio/PDFs/FJDMem4.pdf>”.
16. Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL. Association analysis for the CA repeat polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Dec 1;65(1):57-9. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14623375?dopt=Abstract>”.
17. Abi-Dargham A, Guillin O. Integrating the Neurobiology of Schizophrenia, Academic Press.; 2007. “disponible en URL:<http://books.google.com.co/books?id=mksAKriZXuYC&printsec=frontcover#PPA405,M1>”.
18. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3-beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 2004 Feb;36(2):131-7. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14745448>”.
19. Freedman R, Leonard S. Genetics of chromosome 15q13-q14 in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006 Jul 15;60(2):115-22. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16843094>”.
20. Benítez AB. Genes y lenguaje: aspectos ontogenéticos, filogenéticos y cognitivos, 1. Ed. Barcelona, Reverté.; 2009. “disponible en URL:<http://books.google.com.co/books?id=qAtyquQRx3EC&printsec=frontcover#PPT1,M1>”.
21. Georgieva L, Moskva V, Peirce T, Norton N, Bray NJ, Jones L, *et al.* Convergent evidence that oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) and interacting genes influence susceptibility to schizophrenia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006 Aug 15;103(33):12469-74. “disponible en URL:<http://66.102.1.104/scholar?hl=es&lr=&q=cache:tA27DfUSphEJ:stu.macgregor.googlepages.com/olig2pnas06.pdf+>”.
22. Díez-Martín J, Hoenicka J, Martínez I, Aragüés M, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, *et al.* Polimorfismo Val158Met de COMT y esquizofrenia: estudio de asociación en una muestra de pacientes españoles. *Med clín* 2007 Jan 20;128(2):41-4. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17266899>”.
23. Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk factors for schizophrenia--all roads lead to dopamine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007 Mar;17 Suppl 2:S101-7. “disponible en URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336764>”.