

La disolución de la paradoja etiológica de la esquizofrenia

Álvaro Machado Dias¹, Avelino Luiz Rodrigues²

Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, vol. 15, Nº 3, marzo de 2009, págs. 196 a 209.

Resumen

Objetivos: Presentar la paradoja etiológica de la esquizofrenia y discutir los modelos que le ofrecieron las respuestas más influyentes. Método: revisión crítica de la literatura. Resultados: la hipótesis de que la esquizofrenia es el "precio a pagarse" por la adquisición del lenguaje posee muchos aspectos favorables; sin embargo, un análisis de los hallazgos genéticos, epigénicos y de los datos fisiológicos revela su insustentabilidad. La hipótesis de que la esquizofrenia es fruto de una inestabilidad general del desarrollo (DI) es considerablemente más factible, pero poco específica. Delante de eso, se dirigen nuevas consideraciones sobre la etiología del síndrome.

Palabras clave

Esquizofrenia, Etiología, Lenguaje, Cerebro, Evolución.

Abstract

Objectives: To present 'schizophrenia's etiological paradox' and to discuss the models which propose the most influent responses to it. Method: survey of the literature. Results: the hypothesis that schizophrenia is a 'price to pay' through the acquisition of language presents many favorable aspects; nonetheless, a careful analysis of the genetic and epigenic findings, associated with physiologic data reveals its unfeasibility. The hypothesis that schizophrenia is due to a developmental instability (DI) is more attractive, but lacks specificity. In face of that conundrum, new perspectives on the syndrome's etiology are addressed.

Keywords

Schizophrenia, Etiology, Language, Brain, Evolution.

Introducción

Las cuestiones hilvanadas alrededor de la etiología de la esquizofrenia son varias y decisivas para la teoría y la práctica de la psicopatología, además de extenderse hacia ámbi-

1 Av. Prof. Mello Moraes, 1721 Caixa Postal 66261 Cidade Universitária, São Paulo. Tel: 3091-1901, mail: alvaromd@usp.br

2 Av. Prof. Mello Moraes, 1721 Caixa Postal 66261 Cidade Universitária, São Paulo. Tel: 3091-1901, mail: avelinoluizr@usp.br

tos más amplios, como el de la relación entre lenguaje y pensamiento y de la relación entre pensamiento y afectividad.

Ni siquiera está definido si la esquizofrenia debe ser considerada un síndrome (como subsumió Bleuler⁽¹⁾, a través de la asunción de un 'grupo de las esquizofrenias' y como asumen el DSM-IV-R y el CID-10) o, tal como sugieren Tandon y colaboradores⁽²⁾, considerarla una enfermedad; para lo que el factor determinante sería su especificidad⁽³⁾.

En el terreno etiológico, las cuestiones de base se suceden, mientras que los diversos abordajes son reiteradamente sometidos a verdaderas pruebas de fuego.

Sin embargo, es posible considerarse que el panorama arriba, tantas veces retratado por innúmeros investigadores, está en transición, lo que, en gran medida, se relaciona a la profundidad de las técnicas prospectivas y los mecanismos de expresión genética.

Este artículo tiene como objetivo realizar una discusión crítica alrededor de una de las cuestiones etiológicas centrales, la 'paradoja etiológica', bajo la cual consideraremos cómo determinadas hipótesis etiológicas importantes se digladian en relación a la prevalencia del 'síndrome' en la actualidad, sugiriendo frente a las mismas una nueva perspectiva epistemológica.

Características generales de la paradoja etiológica de la esquizofrenia

La esquizofrenia afecta aproximadamente el 1% de la población mundial, con profundos prejuicios sociales y subjetivos. Sus principales síntomas pueden dividirse en tres dimensiones: positiva, negativa y conceptual^(4, 5).

Actualmente, se volvió patente la asunción de que su existencia antecede el surgimiento de la sociedad industrial y que, muy probable-

mente, retroactúa por lo menos hasta la antigüedad, vicisitud que se presume mediante manuscritos históricos que describen 'estados de locura' con características convergentes al síndrome^(6,7). Aliada a su independencia de las contingencias sociales inmediatas, despunta el hecho de que parientes de primer grado esquizofrénicos represente uno de los más prominentes factores de riesgo, perspectiva que se alinea a los hallazgos con gemelos idénticos creados separadamente (correlación de un 50%), lo que no excluye la perspectiva de que el estrés y otras modalidades de sufrimiento mental asuman un papel precipitante⁽⁸⁾.

Considerando la presencia de factores de riesgo hereditarios, se destaca que los portadores del síndrome generan, aproximadamente, la mitad del número de hijos en comparación con sus pares no afectados⁽⁹⁾. A este marcador de fitness disminuido se suma el hecho de que los sujetos afectados tienen menor capacidad de destinar las inversiones parentales, que se desdoblarían incrementando la tasa de supervivencia, la capacidad reproductiva y el aumento del fitness de la prole.

El síndrome (así considerado) frecuentemente se manifiesta en el inicio de la vida adulta, trayendo profundas dificultades de relación, a menudo perceptibles desde la fase prepsicótica, de esta manera medible en tests como la escala de funcionamiento social (SFS)⁽¹⁰⁾. A pesar de esto, persiste entre nosotros con una penetración posiblemente estable (1%), de que se configura la 'paradoja etiológica' hasta hoy debatida: ¿cómo es que un síndrome con un fuerte componente hereditario no acaba por tener sus genes eliminados del pool genético de la población, extinguiéndose? Esta cuestión, que en principio puede parecer meramente accesoria al problema etiológico, es, en realidad, teóricamen-

te central para la epistemología que se forma y, desde esta, para la fundamentación teórica de las hipótesis que se forman.

Aunque cada nueva hipótesis etiológica se fundamente en un tipo de metodología (por ejemplo: la relación entre un tipo de mutación y manifestaciones sindrómicas), difícilmente alguna pasaría por el test de la historia, caso sucumbiera al paradigma (por ejemplo: si fuera mostrado que la mencionada mutación sólo ocurriera en una población específica).

En la práctica, esto significa que diversos modelos son propuestos y de todas las formas compiten por la supremacía en este subdominio, pues lo que está más profundamente en juego es la última robustez causal, desvelándose, pues, una verdadera transformación en el objetivo del problema original (lo que causa la esquizofrenia), que se convierte en '¿cuál es la base para que esto o aquello pueda representar un factor causal, aunque debiera haberse eliminado de la población?'

Finalmente, despunta la perspectiva de que las respuestas eficientes a esta indagación pueden ser adaptadas para la comprensión de otras patologías que siguen el mismo estándar 'paradójico'.

Esquizofrenia como consecuencia del surgimiento del lenguaje

Como señaló⁽¹¹⁾: "Una posible explicación de la dicha paradoja es que el trastorno esquizofrénico fuera unido a algún tipo de ventaja que justificara su permanencia".

En este sentido, Timothy Crow^(12, 13) se volvió notable por un modelo de explicación de la paradoja etiológica a la esquizofrenia pautado por la perspectiva de que la esquizofrenia sea tal como 'un precio a pagarse por la evolución del cerebro humano', estando relacionada a la hemisferización asimétrica que, a su vez, tiende (por regla general) a favore-

cer el tamaño del hemisferio izquierdo y que sería tanto determinada genéticamente como cambiada a variaciones interindividuales. En este sentido, su menor expresión se revertiría en menores capacidades cognitivas y otros síntomas asociados directa o indirectamente -argumento que se apoya a la proposición de que los sujetos saludables, por regla general, poseen asimetría interhemisférica más pronunciada que los esquizofrénicos, en la exacta medida en que se salen mejor en tests de atención y memoria de trabajo⁽¹⁴⁾.

En el ámbito de estas características cognitivas, se encuentra obviamente el lenguaje, cuyo surgimiento representó un salto evolucionario sustancial, solamente posible delante de una mayor división de tareas dentro del cerebro y así de una mayor independencia entre los hemisferios cerebrales, cuya plasticidad reflexiva es, en gran medida, fruto de la productividad verbal (capacidad de producir infinitos enunciados con un número limitado de palabras).

En términos sintéticos, el raciocinio del autor se fia a la Teoría de la Selección Natural de la siguiente manera: dadas las evidencias del origen común en África y de que el lenguaje y sus correlacionados neuroanatómicos emergieron antes de la dispersión, en relación temporal exigua con el propio surgimiento de la especie (dinámica esta tanto más acostumbrada a la perspectiva de la evolución saltatoria que gradual), se pasa a la perspectiva de que las habilidades lingüísticas hayan sufrido intensos efectos de la selección sexual en ambas vías y, finalmente, de que todavía estemos en medio del proceso de selección de estas características, lo que explicaría por qué la esquizofrenia todavía está entre nosotros.

Anatómicamente, Crow enfatiza la importancia del Planum Temporale (porción cen-

tral del área de Wernicke) para las capacidades lingüísticas y, por oposición, su mal funcionamiento como variable etiológica primaria del síndrome⁽¹⁵⁾, lo que se justifica conforme esta área es una de las áreas más asimétricas del cerebro, bien como una de las más vulnerables a pérdidas salientes de asimetría, a lo largo del proceso de desarrollo encefálico.

Un aspecto interesante que esta hipótesis permite entrever es que, en el ámbito nosológico, aunque Crow se haya notabilizado por su distinción entre sintomatologías predominantemente negativas y positivas, con este énfasis cerrado en el carácter lingüístico del síndrome, va a contrapelo de la lección máxima establecida por Schneider⁽¹⁶⁾ de no establecer relaciones jerárquicas entre los síntomas primarios, sino sólo entre estos y los secundarios, para lo que los hallazgos neurobiológicos relativos a las alteraciones desproporcionalmente significativas en las áreas del lenguaje deberían legitimar.

Más específicamente, Crow define la esquizofrenia como una encefalopatía genética caracterizada por alteraciones citoarquitectónicas severas en los circuitos frontotemporales directamente relacionados al lenguaje, que serían causadas por un único gen. Este, a su vez, fue supuesto a la luz de la teoría del 'right shift' (RS), elaborada por Annett^(17, 18, 19, 20), en la cual se enuncia la hipótesis de que el mismo responda por la aceleración relativa en el desarrollo de uno de los hemisferios en relación al otro, favoreciendo su último volumen y complejidad morfológica.

A esta premisa, la autora todavía añadió que el gen responsable por dichas ventajas de desarrollo del hemisferio dominante no necesariamente traería costes elevados al fenotipo, desde los costes del menor desarrollo del contralateral, ya que estas variaciones serían

cuantitativamente determinadas por los alelos expresos y, de sobremanera, por el número de copias del gen 'RS'⁽²¹⁾. "Personas cargando una copia del gen pueden usufructuar las ventajas de la especialización con costes mínimos al hemisferio derecho, mientras aquellos que no traen ninguna copia están bajo el riesgo de manifestar disturbios asociados al desarrollo del lenguaje y aquellos que traen dos copias están bajo el riesgo de manifestar habilidades visuoespaciales pobres"⁽²¹⁾.

Crow, a su vez, argumenta que los límites a la hemisferización asimétrica no son efectivamente significativos a lo largo de las muestras poblacionales humanas, en las que se presenta una correlación positiva entre lateralización y aumento de la capacidad cognitiva.

A lo largo del tiempo, tal proposición tanto fue corroborada por algunos autores⁽²²⁾, como negada por otros⁽²³⁾. De una forma o de otra, la teoría también permite suponer que el gen que causa la pérdida de asimetría pueda generar malos funcionamientos en uno o en ambos hemisferios, siendo el carácter imprevisible de esta distribución capaz de explicar la concordancia parcial para el síndrome entre gemelos monocigóticos⁽²⁴⁾.

Bajo la vigencia del modelo sería de esperarse que los niños ambidiestros presentasen más predisposición que los diestros para la manifestación de la esquizofrenia, tras la adolescencia. En un estudio cruzando los datos de 16980 niños que participaron de un programa inglés de estudio del desarrollo (NCDS) y los datos de admisión de los sujetos en hospitales psiquiátricos⁽²⁵⁾, encontraron que los niños preesquizofrénicos tenían mayor tendencia a ser ambidiestros, destacando un retraso en las manifestaciones de hemisferización asimétrica.

Desde sus primeros trabajos sobre el tema, Crow enfatiza que los genes correlacionados

son homólogos presentes en los cromosomas X y Y y determinantes de la asimetría típica. Esta hipótesis de aneuploidías X-Y se deriva de la observación de la relación entre alteraciones en los cromosomas X y Y y déficits cognitivos. Tal como destaca el autor⁽²⁶⁾, los pacientes con síndrome de Turner (X-0) poseen déficits visuoespaciales y los pacientes con una X a más poseen déficits de lenguaje. Sigue que la sugerencia inmediata de la participación del cromosoma X (posibles candidatos: loci Xp 11.4 a Xq 12⁽²⁷⁾); sin embargo la participación del Y también se hace sugerente, ya que sujetos normales no presentan los déficits de los portadores de Turner. Es decir, el Y debe tener alguna relación con el lenguaje y, por lo tanto, con la tendencia a la asimetría a la izquierda. Un factor a notarse es que no hay mucha recombinación entre ambos, lo que podría apuntar para las diferencias intersexuales para las manifestaciones sindrómicas. En un estudio independiente⁽²⁸⁾ han corroborado la relación entre la aneuploidía del cromosoma X y la esquizofrenia.

Críticas a la etiología lingüística

Se puede hacer una serie de salvedades al modelo de Crow. En primer lugar, de manera diversa de la que ocurre para la reducción al complejo paranoide, la reducción de la esquizofrenia a un problema mayoritariamente de lenguaje es discutible: además, implicar en una reducción en su complejidad y variabilidad implica en una distinción radical entre nosológica, implementación neuroanatómica y regulación genética de la esquizofrenia y de las psicosis maniacodepresivas (para las que una fundamentación lingüística no es factible), que tanto pueden mezclarse fenomenológicamente, coocurrir en el mismo linaje⁽²⁹⁾, relacionarse a genes comunes desajustados⁽³⁰⁾ y presentar alteraciones neuroanatómicas correla-

cionadas, por ejemplo, a lo largo de la masa blanca⁽³¹⁾. En suma - y tal como vimos anteriormente en el breve resumen de hallazgos neuroanatómicos - las alteraciones se extienden considerablemente hacia más allá de las áreas del lenguaje. En segundo, toda la fundamentación retórica pautada por la proeminencia de la pérdida de asimetría es tortuosa: al contrario de lo que se establece como piedra de toque de la teoría de Crow, la asimetría del planum tempestad no es exclusividad de la especie humana⁽³²⁾ y las pérdidas de asimetría no son exclusivas de la esquizofrenia, lo que vacía tanto la prerrogativa etológica de que la esquizofrenia es el 'precio que se paga por la adquisición del lenguaje', como su relación decisiva con la sintomatología esquizofrénica.

Más ampliamente, se discute si estas pérdidas necesariamente acompañan el bajo desempeño cognitivo, a pesar de que algunos autores argumentan que ni siempre es así⁽²³⁾. Pero una vez que se acepte este punto, pasa a destacarse el hecho de que la asimetría no es perfectamente explicable por hipótesis basadas en el efecto de un gen. Esto porque esta está asociada al uso preferencial de una de las manos y, como resalta Klar⁽³³⁾, padres diestros pueden generar hijos zurdos, sugiriendo que debería tratarse de un gen recesivo; de la misma forma, padres zurdos pueden generar hijos diestros (lo que ocurre en aproximadamente un 50% de los casos), sugiriendo lo mismo para el gen responsable por la destreza y dejando el modelo técnicamente problemático. Y a esto todo aún se suma la perspectiva de algunos estudios que lanzaron dudas sobre la obligatoriedad de la relación entre la pérdida de asimetría y la esquizofrenia. Por ejemplo: comparando los gemelos monocigóticos (n=10) concordantes y discordantes para el síndrome⁽³⁴⁾ no han encontrado dife-

rencias en el grado de asimetría entre los discordantes. No es que la relación entre menor asimetría y mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia no exista, sino que antes la falta de asimetría no puede erigirse al papel de leit motiv de la esquizofrenia.

Finalmente, y de manera más amplia, la multiplicidad de hallazgos genéticos acumulados hasta la presente fecha es por lo menos desafiadora para la teoría de Crow; de un lado se impone el hecho de que el 1% de penetración es una tasa bastante alta para relacionarse a malos funcionamientos en un único gen⁽³⁵⁾, mientras que, de otro, la propia multiplicidad de estos concurre para la perspectiva de que más de un gen se relacione a la etiología del síndrome⁽³⁶⁾.

Un primer hallazgo es relativo a toda una network de alteraciones relacionadas a genes dopaminérgicos⁽³⁷⁾, lo que se coaduna a las evidencias empíricas relativas a los efectos de antipsicóticos típicos. Un segundo es relativo al cromosoma 8p, en el cual el gen Neurogulin1 (NRG-1), relacionado a la expresión de glutamato (neurotransmisor excitatorio diversas veces implicado en la patofísica de la esquizofrenia) tiene su mal funcionamiento correlacionado al síndrome^(38, 39).

Malos funcionamientos genéticos pueden extenderse a sus receptores, tales como el erbB4⁽⁴⁰⁾. Y, de manera general, la contribución del par NRG-1-erbB4 al endofenotipo esquizofrenogénico, que entre otros aspectos se caracteriza por hipofunción de las sinapsis glutamatérgicas, cuya expresión crítica se da en la relación córtico-hipocampal⁽⁴⁰⁾.

Paralelamente, es de considerarse que uno de los marcadores endofenotípicos más significativos para la esquizofrenia es la discapacidad de inhibir la respuesta prepulsivas, lo que igualmente fue relacionado a polimorfismos en los nucleótidos de NRG-1⁽⁴¹⁾. Finalmente,

el mismo gen se relaciona a la despolarización de origen Gabaérgica, que se encuentra afectada entre pacientes esquizofrénicos⁽⁴⁰⁾.

Otro hallazgo significativo se refiere a la importancia del cromosoma 22q11⁽⁴²⁾. Con relación a este, se destaca la coocurrencia en un 20-30% de los pacientes esquizofrénicos adultos del síndrome velocardiocfacial que, a su vez, también se relaciona a microdeleciones en 22q11^(43, 44). En lo que se refiere a éstas⁽⁴⁵⁾, han encontrado que las catechol transferase (COMPT) y prolina dehidrogenase (PRODH) son fuertes candidatos a tener un papel etiológico, correlacionándose a alteraciones morfofuncionales distribuidas en el cerebro. Finalmente, se destaca que sujetos con alteraciones en los genes del cromosoma 22q11 también presentan riesgo aumentado para el retraso mental⁽⁴⁵⁾, lo que igualmente afecta la memoria de trabajo y atención.

Defectos en el cromosoma 15q14 (cromosoma 15, trecho 14), en el que se destaca el mal funcionamiento del gen CHRNA-7 que codifica los receptores nicotínicos⁽⁴⁶⁾ también son significativos. Tal hallazgo se relaciona a la discapacidad de suprimir la respuesta prepulsiva determinada por estímulos auditivos ocurrentes entre una franja de 500 ms, particularmente un segundo 'click' que impediría la apreciación plena del primero (también conocido como déficit auditivo P50) y que puede relacionarse a los déficits atencionales y otros síntomas positivos en la esquizofrenia⁽⁴⁷⁾.

Enfocados en variaciones en el número de copias genéticas⁽⁴³⁾, encontraron trece mutaciones con potencial patogénico, con especial realce para duplicaciones del gen 15q13.1. El gen MDR-1, codificador de la p-Glicoproteína, fue asociado con esquizofrenia en mujeres (exons: 21g2677T y 26C3435T) y a respuestas al tratamiento con olanzapina⁽⁴⁸⁾. Relacionando también y simultáneamente la

manifestación clínica y la respuesta al tratamiento con antipsicóticos, el gen regulador de la expresión de la proteína G (RGS-4) fue implicado en la etiología de la esquizofrenia⁽⁴⁹⁾.

Y opuestamente a la asunción de que el leit motiv permanece siendo siempre la hereditariadad, otros hallazgos también se hacen interesantemente desafiantes, como por ejemplo la asociación entre la presencia del RNA del retrovirus HERV en la sangre y la esquizofrenia⁽⁵⁰⁾, edad elevada de los padres y riesgo aumentado⁽⁵¹⁾ y, señaladamente, complicaciones obstetricias^(52, 53, 54). La probabilidad de desarrollar la esquizofrenia dobla en el caso de que el embarazo haya sido complicado por diabetes materna, incompatibilidad del factor sanguíneo Rhesus, pre-eclampsia y nacimiento prematuro⁽⁵³⁾; el hecho de nacer en invierno también aumenta la probabilidad de desarrollar el síndrome⁽⁵⁵⁾, bien como el estrés materno agudo en el primer trimestre de embarazo (en el caso determinado por la pérdida de un ente querido)⁽⁵⁶⁾.

Estos factores refuerzan la importancia de la interacción madre-hijo que se da a través de la placenta para el desarrollo saludable del feto. Paralelamente, el foco epigenético incorpora la correlación positiva entre variaciones en la metilización del ADN en varios loci (sobre todo prefrontales) y la esquizofrenia, en estudios que todavía ganan terreno.

La lista de hallazgos podría extenderse inmensamente, pero esto no es necesario para que se perciba que, muy probablemente, Crow se equivoca en insistir en el papel exclusivo de la transmisión y, bajo esta, del carácter determinante de un único gen, aunque lo alinea a las pérdidas de asimetría interhemisféricas. A medida que esto lleva a la revisada de una teoría etiológica alternativa, preconiza de antemano que esta contemple el efecto de múltiples factores hereditarios y contingentes si-

multáneamente actuantes, como los problemas obstetricios.

Sin embargo, a pesar de que la importancia del factor hereditario no pueda ser ni por esas descartado (aunque estemos obviamente lejos de un estándar mendeliano), en primera instancia el problema metodológico permanece similar, cual sea, lo de saber como estos genes se mantiene entre nosotros -al que sencillamente deben ser añadidos los efectos de perturbaciones caóticas.

Sin embargo, en segunda instancia, este se transforma sensiblemente delante del desplazamiento del ángulo bajo el que debemos comprender el fenómeno etiológico en su multifactorialidad. Y esto parece sugerir igualmente un desplazamiento en el desafío a ser enfrentado. El esclarecimiento de la relación causal entre una alteración genética y el endofenotipo esquizofreniforme puede ser menos significativo para la comprensión etiológica que el esclarecimiento de la dinámica de los efectos aditivos, no estando el enigma etiológico últimamente ubicado en un u otro gen, sino en la conformación del efecto aditivo de varios al contexto constitucional.

Hace sentido pensar que, en determinados genotipos, las mutaciones se multiplican mucho más que en otros y que esto pueda relacionarse a mecanismos extrínsecos a las mismas y reguladores de la propia susceptibilidad a mutaciones, que a su vez generarían como efectos primarios tanto desajustes en la arquitectura de las partes más delicadas y conectadas de la corteza como en otros desarrollos del mismo tejido embrionario afectado (dando, por ejemplo, el origen a los marcadores dérmicos de alteraciones cerebrales).

La hipótesis de la Inestabilidad del desarrollo

La teoría de la Inestabilidad del desarrollo de la esquizofrenia (DI)⁽³²⁾ se basa en la correlación entre marcadores diversos de pérdida de estándares ideales del desarrollo y marcadores típicos de la esquizofrenia, bajo el concepto de estabilidad del desarrollo, a su vez, relativo a la capacidad de un organismo en seguir un plan ideal de desarrollo^(57, 58, 59). Un marcador típico de inestabilidad del desarrollo es la baja simetría bilateral, que está asociada a la mayor probabilidad de tener infecciones⁽⁶⁰⁾. Entre seres humanos se demostró que, durante el periodo de ovulación, las mujeres prefieren el olor de hombres dotados de mayor simetría, efecto que desaparece fuera de esta fase y en el caso del uso de anticonceptivos⁽⁶¹⁾. También se demostró que caras masculinas más simétricas tienden a ser consideradas más bellas por las mujeres y que este factor es covariante junto a la percepción del carácter saludable de la piel - conclusión a que se llegó dado que caras más simétricas son evaluadas como más atractivas aun cuando las pistas visuales para la simetría son obstruidas⁽⁶²⁾.

Otro estudio relacionó el atractivo facial masculino (y por extensión la simetría, afectada por DI) a la heterocigosidad en tres loci en el complejo de histocompatibilidad (MHC), que es un complejo genético relacionado a las respuestas inmunológicas - tal siendo paradigmático de la relación entre DI y fitness, bajo presiones de la selección sexual, en relación a la que menor inestabilidad es ampliamente subsumido como característica de un fenotipo potencialmente saludable⁽⁶³⁾.

La prerrogativa central es la de la susceptibilidad decurrente de la menor capacidad de blindaje contra expresiones de defectos en el

ADN y RNA, delante de contingencias precipitantes.

Como destaca⁽³²⁾, cada gen asociado a la esquizofrenia podría representar una perturbación, cuyo efecto potencial no sería necesariamente discreto (un gen perjudicando el funcionamiento de la amígdala, otro del PFDLC, etcétera), sino continuo: cada uno de ellos contribuyendo de manera relativa para la disminución de la capacidad de mantenerse sobre la ruta de desarrollo de la especie, delante de lo que es trivial considerar que diversas perturbaciones podrían comprometer la normalidad del proceso y que la susceptibilidad para presentar defectos constitucionales podría ser aviltante. Así, la premisa es la de que el organismo humano (y no sólo humano) haya sido seleccionado para el desarrollo como forma de protegerse contra estas formas de inestabilidad en el proceso de desarrollo, sea a través de la heterocigosidad, de la redundancia funcional entre las funciones cognitivas y aun de la posibilidad de eliminar mutaciones deletereas⁽³²⁾.

Bajo el sello de la hipótesis de la inestabilidad del desarrollo, la perspectiva a tenerse en vista no es más la de que la esquizofrenia sea la expresión cognitivo-comportamental de la pérdida de simetría cerebral, sino antes de que tanto la asimetría corporal y endofenotípica, la susceptibilidad aumentada para desarrollar infecciones y, finalmente, la esquizofrenia entre otras psicosis, puedan ser el reflejo de disturbios del desarrollo en que una serie de malos funcionamientos genéticos (que pueden ser frutos de contingencias epigenéticas), contribuyen aisladamente para un cuadro mayor de ruptura con el programa adaptativo de la especie, de modo que el leit motiv sindrómico se haga representado por la susceptibilidad a las inestabilidades.

Bajo el modelo, el carácter no mendeliano de la distribución sindrómica se remitiría a dos aspectos no hereditarios, inexorablemente asociados por el modelo: los insultos sufridos durante la gestación y los primeros años de vida y la capacidad general de soportarlos.

En este sentido, los hallazgos como disminuciones de asimetría cerebral se revierten de factores causales a factores de riesgo.

Para endosar la teoría, sus defensores buscaron asociar la esquizofrenia a la presencia de marcadores de inestabilidad del desarrollo, sobre todo a aquellos relacionados al desarrollo de la neuroectoderme, ya que es de esperarse que las malformaciones sean particularmente posibles de relacionar en cada uno de los extractos del tejido embrionario:⁽⁶⁴⁾ utilizaron una escala adaptada a partir de la escala de Waldrop y encontraron relaciones positivas entre alteraciones físicas menores y esquizofrenia; alteraciones en los estándares dermatoglifos (líneas de las manos) han sido asociados a la esquizofrenia, existiendo en pacientes esquizofrénicos en mayor proporción que entre sus hermanos no afectados⁽⁶⁵⁾, en especial en pacientes sin histórico familiar⁽⁶⁶⁾; la relación entre el tamaño del dedo 2 y el dedo 4 de la mano derecha (2D:4D) de hombres esquizofrénicos y adolescentes esquizotípicos a veces es mayor (esto es, más cercana al estándar femenino) que en controles⁽⁶⁷⁾. Este último hallazgo todavía es fuente de debate.

La teoría levanta directamente algunos desafíos, como el de explicar por qué el 1% de la población mundial, sufriendo los efectos de un desarrollo inestable, manifiestan específicamente los síntomas típicos de la esquizofrenia y por qué la selección natural no actuó más enfáticamente para la eliminación de los genotipos dotados de menor capacidad de soportar perturbaciones.

Una respuesta posible para la primera es la de que las partes más delicadas en filogenéticamente modernas de la corteza -, siguiendo la pista de⁽¹²⁾: en especial las áreas de lenguaje- estarían más susceptibles a la expresión de los malos funcionamientos, a pesar de que estos existan de manera esparcida, como se destaca para la sustancia blanca. Como las funciones dichas 'superiores' se relacionan a través de diversas respuestas, la mayoría negativas con el sistema límbico, se puede antever que malos funcionamientos de este orden enflaquezcan la inhibición límbica y provoquen el afloramiento de reacciones típicas de la percepción de pérdida de 'territorialidad', o de percepción de la estabilidad de lo real, siendo representativas de los comportamientos paranoides, en el sentido en que señaló Vieira⁽⁶⁸⁾.

Ya con relación a la manutención de la inestabilidad, es probable que tres factores se impongan: primeramente, es de suponerse que el exceso de estabilidad traiga consigo una tendencia disfuncional a la invariabilidad.

Son famosos los índices de alta creatividad y realización artística encontrados entre personas con trastorno bipolar; menos conocido es que las familias de las personas con esquizofrenia también contienen personas con realizaciones considerables. Bertrand Russell tenía un hijo y una hija con esquizofrenia. El hijo de la primera boda de Albert Einstein sufría del trastorno, así como Lúcia, la hija de James Joyce⁽⁶⁾.

También es de considerarse que los genes asociados a la esquizofrenia no sean en sí eliminados porque individualmente ellos no asciendan al papel de agentes causales y, finalmente, de que los insultos sean suficientemente imprevistos para que el propio 'blindaje a la inestabilidad', no exhiba la propiedad de evi-

tar el efecto de los insultos que más generalmente se relacionan a la esquizofrenia.

A la luz de este último aspecto es que justamente una pregunta crítica puede encaminarse a la teoría: ¿será que existe un factor de protección a la inestabilidad del desarrollo o será que, sencillamente, las mutaciones deletereas y los problemas de expresión epigénica se impongan cuantitativamente, con particular penetración, entre los sujetos afectados?

Un punto que parece estar a favor de la teoría es el que en las familias con portadores de esquizofrenia también hay más portadores de otras psicosis y problemas de aprendizaje (destacadamente dislexia); otra perspectiva que es favorable, aunque cargue una considerable dosis de imponderabilidad, es la de la aventada relación intrafamiliar entre locura y genialidad.

Por ejemplo, tres entre los mayores de la historia en sus respectivas áreas, Albert Einstein, James Joyce y Russell, tuvieron parientes de primer grado esquizofrénicos, lo que podría sugerir una inestabilidad que no se relaciona a un gen específico, ni cualquier tipo particular de insulto y que se mantenga por fuerza del equilibrio que se establece entre costes y beneficios, endosando la posibilidad de que, en determinados linajes, la susceptibilidad a desvíos del neurodesarrollo sea de hecho aumentada y por lo menos mínimamente inespecífica.

Sin embargo, no se debe mantener una visión simplista del blindaje a la DI; como ya señalado, ella es justamente implementada como otras tantas características plenamente reconocidas por su papel en aumentar el fitness, como por ejemplo la ventaja de la heterocigosidad y la redundancia funcional, tan determinante para la relativa recuperación de quien sufre AVCs, entre otras funciones.

En este sentido, se destaca la inexistencia de evidencias relativas a un factor general protectorio a la inestabilidad del desarrollo y de su expresión menor en las familias más susceptibles a las psicosis a medida que, por otro lado, el concepto de DI es demasiado inespecífico, apuntando indiscriminadamente para un conjunto de factores de riesgo no deterministas y actuantes entre la formación del cigoto y la consolidación de la arquitectura neural infantil.

También en este sentido, la DI representa un avance epistemológico, pero carece de estudios complementarios que demuestren cómo actúan los factores protectivos y cómo se debe modelar este aumento de las oportunidades de los malos funcionamientos genéticos, tanto teniendo en consideración los inúmeros trechos del genoma, delante de estudios de linaje y segregación que deben suplir algunas fallas, como a través de mayor delimitación de los factores de riesgo epigenéticos.

Sin esto, podemos decir que el modelo funciona como una especie de maniobra retórica, honesta y bien sucedida, que contempla los tres factores en juego: correlaciones genéticas, diferencias genéticas e importancia de perturbaciones de desarrollo, sin oscurecer el carácter determinante del primero. Carácter este que, más de manera indirecta que directa, la DI ilumina, dando su contribución mayor a la solución del misterio: la permanencia sindrómica parece reflejar el hecho de que son muchos los factores causales para que haya presión suficiente para la eliminación de quienquiera de ellos. Cuando un esquizofrénico vive sin tener hijos, él está contribuyendo mucho poco para la eliminación de las mutaciones más comúnmente relacionadas al síndrome.

Es interesante notar que la importancia de los hallazgos genéticos típicos es ligeramente contemplada por Yeo⁽³²⁾, que así consiente la posible existencia de dos factores etiológicos conjugados para el síndrome: inestabilidad del desarrollo (DI) y factores típicos de la esquizofrenia (se lee: genes específicos desajustados). Asimismo, la DI se revela una señal de los tiempos; tiempos en que la solución del enigma etiológico se muestra irreductible a la ingeniosidad teórica per se. Bajo este leit motiv, cada caso viene a ser un caso: unos más lingüísticos, otros más afectivos, unos decurrentes de grandes alteraciones anatómicas, otros de pequeñas. Mientras que el síndrome como un todo no se encuentra en proceso de eliminación ni tampoco tiene una función asociada.

Consideraciones finales

A lo largo del siglo XX, la esquizofrenia fue concebida como un enigma evolucionario bajo el mote de la teoría de la selección natural y varias soluciones, con aspectos flagrantemente inapropiados, se han delineado, a pesar de haber sido aplicada de manera excesivamente esquemática al problema.

Del balance general emerge el hecho de que la elucidación de las bases etiológicas de la esquizofrenia debe comprender la revisada de la 'paradoja' como un problema multifactorial que, si tomado radicalmente, se transforma en una falsa cuestión, pues toda la noción de que la esquizofrenia es fruto de este o de aquel gen desajustado y que tal se mantiene en el pool genético de la población es tan solamente reduccionista.

La más probable síntesis etiológica posible, de entre las perspectivas existentes, es la de que la esquizofrenia es mayoritariamente predeterminada a lo largo de las primeras fa-

ses del desarrollo, a través de un complejo balance entre el efecto de determinados genes críticos desajustados (con énfasis para los que hilvanamos anteriormente) y tendencias diversas a la susceptibilidad a la inestabilidad del desarrollo neural.

Con esto en vista, nos alineamos a las tendencias que despuntan sobre el carácter no estático del andamiaje genético y la importancia de las cascadas moleculares de origen epigénica, como despunta actualmente delante del papel de anomalías transcripcionales y del proceso de metilización en la formación de la patofísica esquizofreniforme^(69, 70).

Creemos que, de estas perspectivas, emergen los últimos modelos experimentales elaborados para abarcar la 'paradoja etiológica de la esquizofrenia'.

Referencias bibliográficas

1. Bleuler, E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. New York: International University Press. 1911.
2. Tandon, R, Keshavan, M S, Nasrallah, HA. Schizophrenia, "Just the Facts": What we know in 2008: Part 1: Overview. Schizophrenia Research. 2008; 100(1-3), 4-19.
3. Carpenter, WT. Schizophrenia: Disease, Syndrome, or Dimensions? Family Process. 2007; 46, 199-206.
4. Grube, BS, Bilder, RM, Goldman, RS. Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia. Schizophrenia Research. 1998; 31(2-3), 113-120.
5. Johnstone, EC, Frith, CD. Validation of Three Dimensions of Schizophrenic Symptoms in a Large Unselected sample of Patients. Psychological Medicine. 1996; 26(4), 669-680.
6. Pliskas. Neurociência para o clínico de saúde mental. Porto Alegre: Artemed 2004.
7. Wilson. Da natureza humana, São Paulo: Queroiroz, 1981.
8. Bentall, RP. Schizophrenia: Challenging the Orthodox. The British Journal of Psychiatry. 2006; 188(3), 296-315.

9. Bassett, AS, Bury, A, Hodgkinson, KA, Honer, WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1996; 21(3), 151-160.
10. Addington, J, Penn, D, Woods, SW, Addington, D, Perkins, DO. Social functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*. 2008; 99(1-3), 119-124.
11. SanJúan, J. Teorías Evolucionistas de las Esquizofrenias. *Actas Españolas de Psiquiatría*. 1999; 27(6), 390-397.
12. Crow, TJ. Does schizophrenia have a cause? *Trends in Cognitive Sciences*. 2006; 10(11), 478-479.
13. Crow, TJ. The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language. *Schizophrenia Research*. 2008; 102(1-3), 31-52.
14. Berlim, MT, Mattevi, BS, Belmonte-de-Abreu, P, Crow, TJ. The etiology of schizophrenia and the origin of language: Overview of a theory. *Comprehensive Psychiatry*. 2003; 44(1), 7-14.
15. Crow, T. Genes for schizophrenia. *The Lancet*. 2003; 361(9371). 1829.
16. Schneider, K. *Psicopatología Clínica*. Rio de Janeiro: Centro de Bibliotecas. 1968.
17. Annett, M. Stories about Hands, Brains, and Minds. *Brain and Language*. 1998; 65(2), 356-358.
18. Annett, M. Predicting Combinations of Left and Right Asymmetries. *Cortex*. 2000; 36(4), 485-505.
19. Annett, M. Cerebral asymmetry in twins: predictions of the right shift theory. *Neuropsychologia*. 2003; 41(4), 469-479.
20. Annett, M, Alexander, MP. A typical cerebral dominance: Predictions and tests of the right shift theory. *International Journal of Psychophysiology*. 1997; 25(1), 31-358.
21. Annett, M. The genetics of handedness and its implications for pathology. *European Psychiatry*. 1996; 11(Supplement 4), 174s.
22. Nettle, D. Hand laterality and cognitive ability: A multiple regression approach. *Brain and Cognition*. 2003; 52(3), 390-398.
23. Mayringer, H, Wimmer, H. No deficits at the point of hemispheric indecision. *Neuropsychologia*. 2002; 40(7), 701-704.
24. Annett, M. The theory of an agnostic right shift gene in schizophrenia and autism. *Schizophrenia Research*. 1999; 39(3), 177-182.
25. Crow, TJ, Done, DJ, Sacker, A. Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1996; 22(3), 181-185.
26. Crow, TJ. A theory of the evolutionary origins of psychosis. *European neuropsychopharmacology*. 1995; 5(Supplement 1), 59-63.
27. Dann, JC, DeLisi, LE, De Voto, M, Loftus, J, Prosho, L, Smith, A, et al. Search for linkage to X and Y chromosomes in families with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, 1996.
28. Warwick, MM, Lawrie, SM, Beveridge, A, Johnstone, EC. Abnormal cerebral asymmetry and schizophrenia in a subject with Klinefelter's syndrome (XXY). *Biol Psychiatry*. 2003; (Vol. 53, pp. 627-629).
29. Rende, R, Hodgins, S, Palmour, R, Faucher, B, Allaire, J. Familial overlap between bipolar disorder and psychotic symptoms in a Canadian cohort. *CA J PSYCHIAT*. 2005; 50(4), 189-194.
30. Shao, L, Vawter, MP. Shared Gene Expression Alterations in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, In Press, Corrected Proof.
31. Brambilla, P. Cytoarchitecture alterations of white matter in schizophrenia and bipolar disorder. *European Psychiatry 16th AEP Congress - Abstract book, 16th AEP Congress*. 2008; 23(Supplement 2), S43-S44.
32. Yeo, RA, Gangestad, SW, Edgar, C, Thoma, R. The evolutionary genetic underpinnings of schizophrenia: the developmental instability model. *Schizophrenia Research*. 1999; 39(3), 197-206.
33. Klar, AJ. Genetic models for handedness, brain lateralization, schizophrenia, and manic-depression. *Schizophr Res*. 1999; 39(3), 207-218.
34. Bartley, AJ, Jones, DW, Torrey, EF, Zigun, JR, Weinberger, DR. Sylvian fissure asymmetries in monozygotic twins: a test of laterality in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1993; 34(12), 853-863.
35. Shaner, A, Miller, G, Mintz, J. Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator. *Schizophrenia Research*. 2004; 70(1), 101-109.
36. Hovatta, I, Varilo, T, Suvisaari, J, Terwilliger, JD, Ollikainen, V, Arajärvi, R, et al. A Genomewide Screen for Schizophrenia Genes in an Isolated Finnish Subpopulation, Suggesting Multiple Susceptibility Loci. *The American Journal of Human Genetics*. 1999; 65(4), 1114-1124.
37. Talkowski, ME, Kirov, G, Bamme, M, Georgieva, L, Torres, G, Mansour, H, et al. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2008; (Vol. 17, pp. 747-758).

38. Li, B, Woo, RS, Mei, L, Malinow, R. The Neuregulin-1 Receptor ErbB4 Controls Glutamatergic Synapse Maturation and Plasticity. *Euron.* 2007; 54(4), 583-597.
39. Stefansson, H, Petursson, H, Sigurdsson, E, Steinthorsdottir, V, Bjornsdottir, S, Sigmundsson, T, et al. Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics.* 2002; 71(4), 877-892.
40. Woo, RS, Li, XM, Tao, Y, Carpenter-Hyland, E, Huang, YZ, Weber, J, et al. Neuregulin-1 Enhances Depolarization-Induced GABA Release. *Neuron.* 2007; 54(4), 599-610.
41. Hong, LE, Wonodi, I, Stine, OC, Mitchell, BD, Thaker, GK. Evidence of missense mutations on the neuregulin 1 gene affecting function of prepulse inhibition. *Biol Psychiatry.* 2008; 63(1), 17-23.
42. Williams, NM, Glaser, B, Norton, N, Williams, H, Pierce, T, Moskvina, V, et al. Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2008; 17(4), 555-566.
43. Kirov, G, Gumus, D, Chen, W, Norton, N, Georgieva, L, Sari, M, et al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Human Molecular Genetics.* 2008; 17(3), 458-465.
44. Murphy, KC, Jones, LA, & Owen, MJ. High rates of schizophrenia in adults with velocardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry.* 1999; 56, 940-945.
45. Zinkstok, J, Schmitz, N, van Amelsvoort, T, Moeton, M, Baas, F, Linszen, D. Genetic variation in COMT and PRODH is associated with brain anatomy in patients with schizophrenia. *Genes Brain and Behavior.* 2008; 7(1), 61-69.
46. Leonard, S, Freedman, R. Genetics of Chromosome 15q13-q14 in Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2006; 60(2), 115-122.
47. Cardenas, VA, Gerson, J, Fein, G. The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning/testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biological Psychiatry.* 1993; 33(5), 335-344.
48. Bozina, N, Kuzman, MR, Medved, V, Jovanovic, N, Sertic, J, Hotujac, L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2008; 42(2), 89-97.
49. Campbell, DB, Ebert, PJ, Skelly, T, Stroup, TS, Lieberman, J, Levitt, P, et al. Ethnic stratification of the association of RGS4 variants with antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008; (Vol. 63, pp. 32-41).
50. Huang, WJ, Liu, ZC, Wei, W, Wang, GH, Wu, JG, Zhu, F. Human endogenous retroviral pol RNA and protein detected and identified in the blood of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2006; 83(2-3), 193-199.
51. Byrne, M, Agerbo, E, Ewald, H, Eaton, WW, Mortensen, PB. Parental age and risk for schizophrenia: A nested case-control study. *Schizophrenia Research. Abstracts of the IXth International Congress on Schizophrenia Research.* 2003; 60(1, Supplement 1), 35.
52. Ballon, JS, Dean, KA, Cadenhead, KS. Obstetrical complications in people at risk for developing schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2008; 98(1-3), 307-311.
53. Boog, G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2004; 114(2), 130-136.
54. Kinney, DK, Levy, DL, Yurgelun-Todd, DA, Medoff, D, LaJonchere, CM, Radford-Paregol, M. Season of birth and obstetrical complications in schizophrenics. *Journal of Psychiatric Research.* 1994; 28(6), 499-509.
55. Carrion-Baralt, J, Smith, C, Rossy-Fullana, E, Lewis-Fernandez, R, Davis, K, Silverman, J. Seasonality effects on schizophrenic births in multiplex families in a tropical island. *PSYCHIAT RES.* 2006; 142(1), 93-97.
56. Khashan, AS, Abel, KM, McNamee, R, Pedersen, MG, Webb, RT, Baker, PN, et al. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(2), 146-152.
57. Carl Freeman, D, Brown, ML, Duda, JJ, Grraham, JH, Emlen, JM, Krzysik, AJ, et al. Leaf fluctuating asymmetry, soil disturbance and plant stress: a multiple year comparison using two herbs, *Ipomoea pandurata* and *Cnidioscolus stimulosus*. *Ecological Indicators.* 2005; 5(2), 85-95.
58. Fungairino, SG, Fernandez, C, Serrano, JM, Lopez, F, Acosta, FJ. Developmental instability and plant potential fitness in a Mediterranean perennial plant, *Retama sphaerocarpa* (L.) Boiss. *Acta Oecologica.* 2005; 27(1), 43-48.

59. Knierim, U, Van Dongen, S, Forkman, B, Tuytens, FAM, Spinka, M, Campo, JL, et al. Fluctuating asymmetry as an animal welfare indicator -- A review of methodology and validity. *Physiology & Behavior Stress and Welfare in Farm Animals*. 2007; 92(3), 398-421.
60. Moller, AP. A review of developmental instability, parasitism and disease: Infection, genetics and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*. 2006; 6(2), 133-140.
61. Thornhill, R, Gangestad, SW. The Scent of Symmetry: A Human Sex Pheromone that Signals fitness? *Evolution and Human Behavior*. 1999; 20(3), 175-201.
62. Jones, BC, Little, AC, Feinberg, DR, Penton-Voak, IS, Tiddeman, BP, Perrett, DI. The relationship between shape symmetry and perceived skin condition in male facial attractiveness. *Evolution and Human Behavior*. 2004; 25(1), 24-30.
63. Roberts, SC, Little, AC, Gosling, LM, Perrett, DI, Carter, V, Jones, BC, et al. MHC-heterozygosity and human facial attractiveness. *Evolution and Human Behavior*. 2005; 26(3), 213-226.
64. Gourion, D, Goldberger, C, Bourdel, MC, Jean Bayle, F, Loo, H, Krebs, MO. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia and their parents: prevalence and pattern of craniofacial abnormalities. *Psychiatry Research*. 2004; 125(1), 21-28.
65. Rosa, A, Cuesta, MJ, Peralta, V, Zarzuela, A, Serrano, F, Martinez-Larrea, A, et al. Dermatoglyphic anomalies and neurocognitive deficits in sibling pairs discordant for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*. 2005; 137(3), 215-221.
66. Fananas, L. Dermatoglyphics and schizophrenia: recent studies in samples from Britain and Spain. *European Psychiatry*. 1996; 11(Supplement 4), 211s.
67. Walder, DJ, Andersson, TLC, McMillan, AL, Bredlove, SM, & Walker, EF. Sex differences in digit ratio (2D:4D) are disrupted in adolescents with schizotypal personality disorder: Altered prenatal gonadal hormone levels as a risk factor. *Schizophrenia Research* 2006; 86(1-3), 118-122.
68. Vieira, AB. *Etologia e Ciências Humanas*. Lisboa: Imprensa Nacional. 1983.
69. Eshed, Y, Bowman, JL. MicroRNAs Guide Asymmetric DNA Modifications Guiding Asymmetric Organs. *Developmental Cel*. 2004; 7(5), 629-630.
70. Flight, MH. Epigenetics: Methylation and schizophrenia. *Nat Rev Neurosc*. 2007; 8(12), 910-911