

DISCORDANCIA DE INFECCIÓN VIRAL EN EL CEREBRO DE GEMELOS MONOCIGÓTICOS EN EXTREMO ALTO RIESGO DE PADECER DE ESQUIZOFRENIA

Segundo Mesa Castillo*

*Especialista de 2do. Grado en Neurología

Hospital Psiquiátrico de la Habana, Cuba

segundo@infomed.sld.cu

RESUMEN: La concordancia de esquizofrenia en gemelos monocigóticos es de sólo un 45% a pesar de que ambos gemelos comparten un 100% del genoma derivado de un solo cigoto. La discordancia se ha relacionado con la influencia de factores medioambientales prenatales independientemente de factores genéticos basado en la evidencia de anomalías del sistema nervioso junto a anomalías del pelo, cara, manos y pies más frecuentemente observadas en el gemelo discordante de esquizofrenia que en el normal. Entre los factores medio ambientales los virus ocupan una posición cada vez más relevante. Un virus actuando durante el 2do. trimestre de embarazo, puede explicar las anomalías observadas en ambos derivados del ectodermo embrionario en el gemelo afectado. En el presente trabajo se exponen los resultados obtenidos en un estudio ultraestructural en muestras del cerebro de dos fetos gemelos monocigóticos con fuertes antecedentes de esquizofrenia familiar. Las alteraciones encontradas indican una infección por el virus herpes simplex hominis tipo I [HSV1] en el cerebro de uno de los gemelos durante el 2do. trimestre de embarazo y alteraciones mitocondriales. Los resultados obtenidos pueden explicar la discordancia de la enfermedad encontrada en los estudios clínicos y epidemiológicos postnatales en gemelos monocigóticos

Palabras claves: esquizofrenia, fetos, gemelos monocigóticos discordantes, virus, microscopía electrónica, células del líquido amniótico, mitocondria.

Discordance of brain viral infection in the brain of monozygotic twins in ultra-high risk of schizophrenia

Abstract.

Schizophrenic monozygotic twins concordance is of only 45% although both twins share 100% of the derived genome of a single zygote for what the discordance is related to the influence of prenatal environmental factors independently of genetic factors. This fact explains the anomalies of the nervous system together with anomalies of the hair, face, hands and feet more frequently observed in schizophrenics discordant twin than in the normal population. Among the environmental factors virus occupies a more and more excellent position. A virus acting during the 2do. pregnancy trimester can explain the anomalies observed in both structures derived of the embryonic ectoderm in the affected twin. In the present work the results obtained in an ultrastructural study are exposed in samples of the brain of two monozygotic twin fetuses with strong antecedents of schizophrenia in their family. The obtained findings indicate an infection for the virus herpes simplex hominis type I [HSV1] in the brain of one of the twins and mitochondria alterations. The obtained results can explain the discordance of the illness found in the postnatal clinical and epidemiologic studies.

Key words: schizophrenia, fetus, discordant monozygotic twins, virus, electron microscopy, amniotic fluid cells, mitochondria.

INTRODUCCIÓN

La concordancia de esquizofrenia en gemelos monocigóticos es solo de un 45% a pesar de que ambos gemelos comparten un único ácido desoxirribonucleico [DNA]. Esta evidencia junto a la presencia de anomalías neurológicas estructurales y funcionales, anomalías físicas menores más alteraciones del dermatoglifo en esquizofrénicos en mayor proporción que en la población normal indican que el origen de la enfermedad se relaciona con un daño ambiental prenatal, que ocurre específicamente durante el

segundo trimestre de embarazo, por coincidir esa etapa del desarrollo con la formación de las estructuras derivadas del ectodermo embrionario que aparecen dañadas en mayor proporción en la enfermedad [1,2]. Si es de gran importancia el estudio de gemelos monocigóticos concordantes de la enfermedad es aún de mayor importancia el estudio de los gemelos monocigóticos discordantes ya que permitiría identificar con mayor precisión las características del daño prenatal y de los posibles agresores intrauterinos que en forma selectiva actuaron sobre uno de los gemelos independientemente de los factores genéticos. Por este motivo de gran utilidad han resultado los estudios postnatales en el gemelo discordante en relación al normal para determinar en forma diferenciada las alteraciones encontradas en la esquizofrenia relacionadas con las anomalías físicas menores, neurológicas menores, del dermatoglifo y del sistema nervioso central entre otros aspectos[3,4]. Sin embargo la ausencia de estudios del cerebro durante el período prenatal durante el segundo trimestre de embarazo ha dejado en una incógnita la presencia o no de los posibles agresores de fetos en alto riesgo de padecer la enfermedad. Solo existe un estudio en este sentido [5]. Fue realizado por nosotros en una investigación de la esquizofrenia que comenzó en 1977 utilizando técnicas de microscopía electrónica [6]. Esta investigación fue dirigida al estudio, a nivel celular, del cerebro de esquizofrénicos jóvenes fallecidos, de fetos de madres esquizofrénicas y de animales inoculados experimentalmente con líquido céfalo-raquídeo de pacientes esquizofrénicos. Entre los estudios de cerebros de fetos de madres esquizofrénicas estudiamos muestras del lóbulo temporal izquierdo del cerebro de dos gemelos monocigóticos [7-10]. Los resultados obtenidos mostraron una discordancia de infección viral en el cerebro de uno de los fetos estudiados. La presencia de un virus con el consecuente daño cerebral puede explicar la discordancia clínica observada en otros estudios así como la diferente aparición de las anomalías descritas. La probabilidad de padecimiento posterior de esquizofrenia en el feto estudiado se incrementa por los fuertes antecedentes familiares de la enfermedad más dos hermanos de la madre con serias anomalías del neurodesarrollo. El hallazgo de partículas virales similares en el cerebro de otros fetos de madres esquizofrénicas, en una placenta y la similitud del resto de las características neuropatológicas observadas en adultos

esquizofrénicos y en animales de experimentación, debe hacernos considerar la etiología viral de la enfermedad [11]. La identificación inmuno-electromicroscópica del virus herpes simplex hominis tipo I debe a su vez hacernos considerar este virus como el agente etiológico identificado, ya antes considerado entre los posibles candidatos etiológicos por su capacidad de permanecer latente, su neurotropismo por el lóbulo temporal, asiento del sistema límbico, su expresión clínica en brotes y remisiones al igual que la expresión clínica de la esquizofrenia, así como la relación de estos brotes por cambios hormonales y situaciones estresantes como ocurre en la esquizofrenia. La importancia de estos hallazgos puede tener implicaciones clínicas importantes teniendo en cuenta su relación no solo con la etiología sino también con la fisiopatología de la enfermedad. OBJETIVOS: La interrupción voluntaria del embarazo o un tratamiento antiviral temprano pueden ser parte de las medidas preventivas de demostrarse signos de infección viral en la etapa prenatal en mujeres a riesgo de tener una descendencia de esquizofrenia. Un estudio virológico de las células del líquido amniótico puede considerarse entre estas medidas de carácter preventivo.

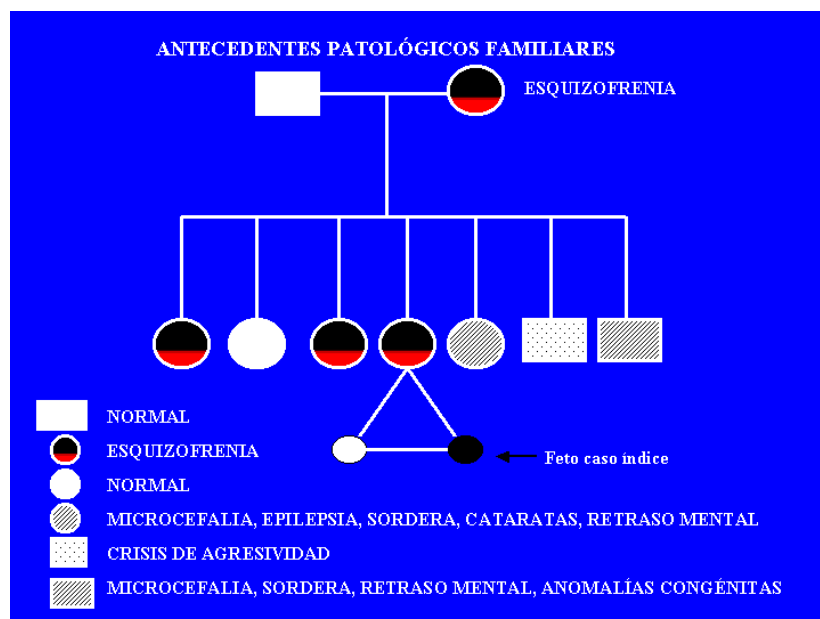
MATERIAL Y MÉTODO. Previo consentimiento informado se obtuvieron muestras de la punta del lóbulo temporal izquierdo de dos fetos, gemelos masculinos, (monocigóticos, monocoriónicos y biamnióticos), de 16 semanas de tiempo de gestación, abortados por indicaciones médicas, de una madre esquizofrénica paranoide [JCS] criterio diagnóstico DSM-IV [Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales] ingresada en el Hospital Psiquiátrico de la Habana. Uno de los gemelos presentaba criptorquidismo. Las muestras, una vez obtenidas, se fijaron en glutaraldehído-paraformaldehído siendo transportadas al laboratorio de microscopía electrónica para la realización de las técnicas de microscopía electrónica: técnica general para microscopía electrónica de transmisión e inmuno-electromicroscopía. Se fijaron durante 1 hora en glutaraldehído-paraformaldehído, lavándose en buffer fosfato (PBS) durante 5 minutos en cada lavado. Posteriormente se procedió al bloqueo de la peroxidasa endógena con metanol más peróxido de hidrógeno durante treinta minutos a la temperatura ambiente. Se procedió al lavado con varios volúmenes de

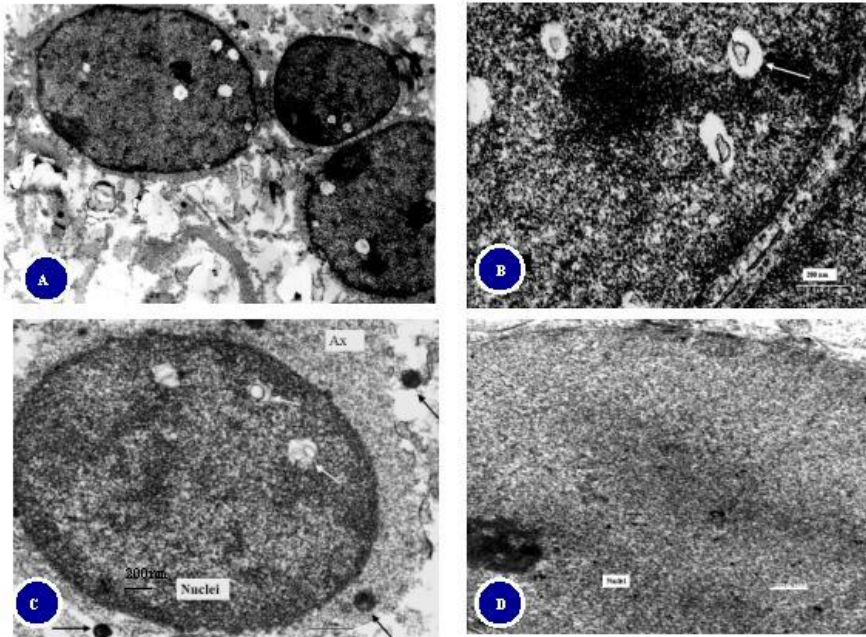
PBS durante 15 minutos. Lavados con TRIS, tres volúmenes de 5 minutos cada vez. Se utilizó suero normal de carnero diluído 1:5. Se añadió el antisuero anti-herpes simplex hominis tipo1 [HSV1] unido a peroxidasa durante 24 horas, lavándose posteriormente con TRIS (tres volúmenes, cinco minutos cada uno). Se añadió DAB (diamino-bencidina), durante 8 minutos a temperatura ambiente, lavándose con TRIS. Se realizó la post-fijación con tetróxido de osmio al uno por ciento durante treinta minutos, lavándose con buffer fosfato (3X15 minutos), etanol al 30 por ciento durante 5 minutos, al 50 por ciento durante 5 minutos, al 70 por ciento durante 10 minutos y etanol absolute (3X20 minutos). Oxido de propileno (3X15 minutos): procediéndose a la inclusion en Epon I durante 60 minutos, Epon II durante toda la noche, terminándose la inclusion definitivamente para bloques con dilución del antisuero 1/10 y 1/20, y bloques controles de cada dilución. Se realizó técnica general sin antisuero como control. Se investigaron los antecedentes familiares de esquizofrenia. Ver Cuadro.

RESULTADOS

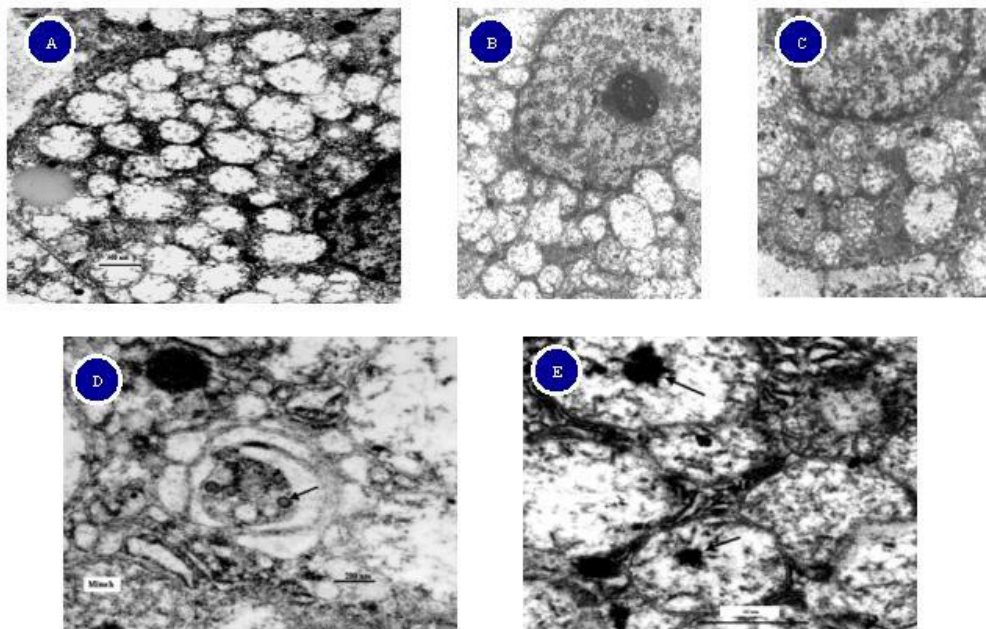
En uno de los fetos estudiados [el que presentaba criptorquidismo] se observó dentro del núcleo de las neuronas la presencia de partículas virales incompletas de 100 nm ocupando el centro de un área electrón lúcida [Fig.1A,B]. Las inclusiones con partículas aparecieron en número de 2 a 8 por núcleo, con gran incidencia en su aparición. En el estudio inmuno-electromicroscópico se observó una reacción positiva contra el virus herpes simplex hominis tipo I especialmente en partículas maduras en el citoplasma de las neuronas [Fig.1C]. Las partículas virales no se observaron en el resto de las células del sistema nervioso, tampoco la reacción inmunológica. En el otro feto no se observó la presencia de las partículas virales intranucleares [Fig. 1D]. Además de las partículas virales se observaron alteraciones mitocondriales en el gemelo afectado por la infestación viral, observándose un número incrementado de mitocondrias en el citoplasma de las neuronas correspondientes a la capa granular de la corteza temporal [Figs. 2A,B,C]. Partículas semejantes a virus esféricos y una reacción antígeno-anticuerpo se observó en algunas mitocondrias cuando se usó el antisuero antiherpes simplex hominis tipo I [Figs.2D,E].

Estas anomalías estructurales observadas en las mitocondrias fueron observadas solo en el feto afectado. En otros fetos estudiados de madres esquizofrénicas se observaron alteraciones similares en relación a la presencia de partículas con igual morfología, no así en estudios controles [12]. Entre los antecedentes familiares la abuela de los fetos estudiados padeció esquizofrenia tuvo 7 hijos de los cuales, 5 son hembras y dos son varones. De las 5 hijas 3 padecen esquizofrenia [una de ellas, es la madre de los fetos estudiados]. Otra hija es epiléptica, presenta un severo retardo mental con microcefalia, sordera y cataratas. Solo una hija es normal. De los hijos varones uno presenta microcefalia, severo retardo mental, otras anomalías congénitas y sordera. El otro hijo presenta crisis de violencia. Ver Cuadro. No se observó infección clínica de la madre durante la gestación ni signos de reacción inflamatoria en el tejido cerebral del feto afectado.





1A. Partículas virales incompletas dentro del núcleo de varias neuronas. 1B. A mayor aumento las partículas [flecha blanca]. 1C. Partículas virales incompletas [flechas blancas] e intracitoplasmáticas completas [flechas negras] estas últimas marcadas con anticuerpo para el virus herpes simplex hominis tipo I unido a peroxidasa. 1D. Núcleo normal en una neurona del lóbulo temporal del feto monocigótico gemelar no afectado.



2A,B,C. Neuronas de la capa granular con el citoplasma completamente lleno de mitocondrias gigantes, la mayor parte vacías de crestas. 2D. Partículas en brote dentro de las mitocondrias semejantes a virus esféricos [flecha]. 2E. Reacción antígeno anticuerpo dentro de las mitocondrias [flechas]. Técnica de inmuno-peroxidasa. Anticuerpo de conejo antiherpes simplex hominis tipo I.

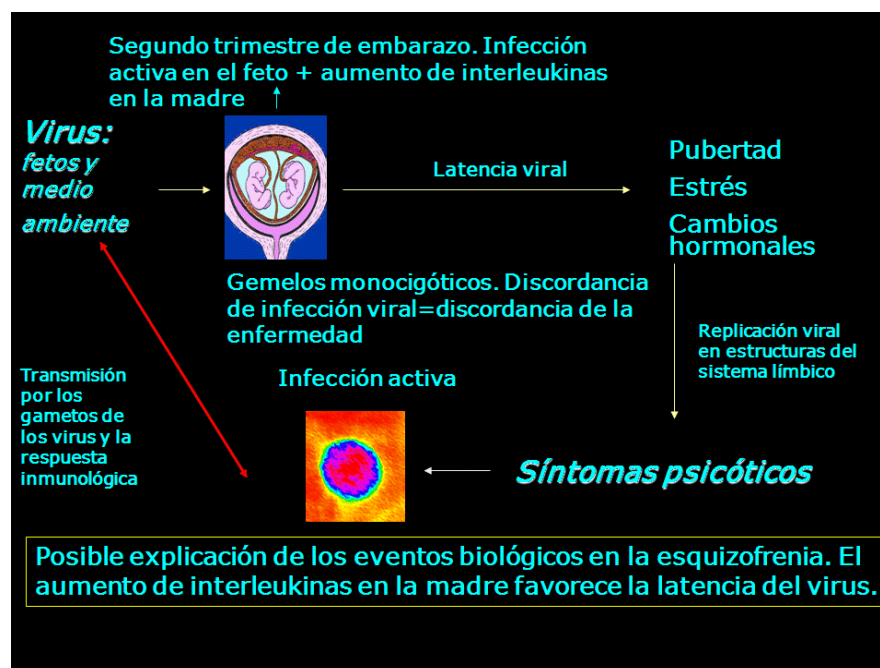
DISCUSIÓN

La concordancia de esquizofrenia en gemelos monocigóticos no es de un 100% lo que habla a favor de la acción de factores medio ambientales que actuaron en forma independiente de los factores genéticos en relación a la etiología de la enfermedad [13,14]. Si es importante el estudio de gemelos monocigóticos para determinar en que medida influyen los factores genéticos y los medioambientales en la etiología de la esquizofrenia lo es aún más el estudio de gemelos discordantes. Este estudio puede contribuir a determinar con mayor precisión que factores medio ambientales influyeron en uno de los gemelos para que apareciera la enfermedad. Existe un cúmulo de evidencias en relación a factores medioambientales presentes en el 2do. trimestre de embarazo que se han relacionado con el padecimiento posterior de esquizofrenia y con una serie de anomalías más frecuentemente observadas en esta enfermedad que en la población no esquizofrénica [15-24]. Éstas son: 1) la presencia de un número mayor de anomalías físicas menores. Estas anomalías físicas se localizan en la cabeza, manos y pies, así como anomalías dermatoglíficas. 2) anomalías neurológicas menores frecuentemente observadas en videos tomados por familiares de niños que posteriormente padecieron esquizofrenia, alteraciones en los reflejos y en la respuesta a estímulos de diferente naturaleza 3) anomalías en el sistema nervioso central con dilatación del sistema ventricular, atrofia del complejo amígdala-hipocampo y de la corteza auditiva con atrofia del lóbulo temporal, principalmente del lado izquierdo. Por lo tanto cobra aún mayor interés observar cómo se comportan estas anomalías en gemelos discordantes lo que ha sido motivo de numerosas investigaciones [25-43]. Se ha observado diferencias significativas en las anomalías físicas menores en el gemelo que padece la enfermedad en relación al gemelo sano. Las anomalías neurológicas menores se observan más frecuentemente en el gemelo enfermo así como las alteraciones en el dermatoglifo. En nuestro estudio se observó criptorquidismo en el gemelo con las alteraciones neuropatológicas lo que es un elemento más a favor del origen prenatal de la enfermedad por

tratarse de una anomalía congénita. En los estudios imaginológicos de gemelos monocigóticos se observa mayor dilatación del sistema ventricular junto al resto de las alteraciones descritas en el sistema nervioso central en el gemelo esquizofrénico en relación al gemelo normal. La mayor parte de estos estudios se han realizado en el período postnatal.

Todos estos resultados indican que el gemelo enfermo estuvo sometido a una agresión intrauterina en el 2do. trimestre de embarazo [que es el período de tiempo donde se producen estas anomalías] que actuó sobre éste en forma diferenciada dando lugar a la presencia de las anomalías señaladas. Se han considerado distintos factores medio ambientales que incluyen entre los más estudiados [44]: el efecto del calor, las radiaciones, factores nutricionales, factores físicos como las bridas amnióticas, el alcohol y factores químicos de distinta naturaleza, toxinas, el estrés, respuestas inmunológicas y especialmente los virus. En relación a los virus se han realizado diferentes estudios principalmente en animales experimentales sometiendo a los padres, más frecuentemente a las madres a la acción de estos agresores medioambientales durante la gestación. La mayor parte de los estudios concluyen que las anomalías observadas en la descendencia se corresponden en el humano con el segundo trimestre de embarazo de la madre [45]. Los métodos de investigación utilizados han sido métodos indirectos ya que el cerebro humano no está expuesto a un escrutinio directo durante la etapa intrauterina lo que ha dejado en una incógnita la confirmación de los posibles agresores. No obstante los virus se consideran entre los posibles agresores, los de mayor probabilidad. En este sentido se han realizado estudios en sueros conservados en refrigeración de madres gestantes cuyos hijos posteriormente padecieron esquizofrenia. Se han relacionado los resultados obtenidos con el virus de la influenza. Otros estudios han relacionado una mayor probabilidad de padecer esquizofrenia en fetos expuestos a epidemias por este virus [46-53]. Los métodos utilizados han sido indirectos. No se ha comprobado la presencia del virus de la influenza en los cerebros de los fetos durante la gestación [54]. En los resultados obtenidos por nosotros se utilizó un método directo de observación a nivel celular. Las partículas virales observadas se localizaron en forma selectiva en el núcleo de las neuronas [ricas en ácido desoxirribonucleico] donde el virus identificado [HSV1] se replica específicamente,

las muestras correspondieron al lóbulo temporal donde este virus ejerce también una acción selectiva. Las observaciones se hicieron durante el segundo trimestre de embarazo, que es el período de tiempo donde se considera actúan los factores medioambientales que agreden el cerebro en el desarrollo de la esquizofrenia. No presentó infección clínica la madre durante la gestación ni se encontró reacción inflamatoria en el tejido cerebral del feto. Las partículas observadas presentaron características de virus incompletos todo lo que es congruente con la fisiopatología de la enfermedad –teoría del neurodesarrollo– donde se plantea el daño inicial prenatal y un período de quiescencia hasta la pubertad donde comienza el cuadro clínico en forma de brotes y remisiones como también ocurre en la expresión clínica del HSV1. Este hecho puede explicarse por un período de latencia del virus que permanece en forma incompleta en estructuras del sistema nervioso central [ganglio trigémino] y que bajo la acción de estresantes ambientales junto a cambios hormonales en la pubertad o la adultez temprana comienza un nuevo período de replicación en estructuras del sistema límbico [ver esquema].



La no presencia del virus en uno de los gemelos estudiados se corresponde con el resto de las investigaciones realizadas por otros autores en gemelos monocigóticos discordantes donde no solo hay diferencia en la aparición de la enfermedad, sino que en los resultados obtenidos mediante diferentes técnicas se observan diferencias significativas ya señaladas en la

esquizofrenia entre el gemelo enfermo y el sano, lo cual se considera una evidencia a favor de factores prenatales medioambientales en la etiología de la enfermedad. En general en la investigación de la esquizofrenia y específicamente en el estudio de gemelos monocigóticos discordantes la diferencia de los métodos utilizados se relaciona con el período de tiempo en que se realiza la investigación y el carácter directo o indirecto del método utilizado. La mayor parte de los estudios en la esquizofrenia en gemelos monocigóticos discordantes han sido estudios post-natales con métodos de un poder de resolución limitado. Nuestros estudios fueron pre-natales y con una técnica de alto poder de resolución que permite hacer observaciones a nivel celular. Solo con esta técnica es posible visualizar los virus ya que estas estructuras se encuentran a este nivel de resolución. Es de señalar las alteraciones encontradas en las mitocondrias. En los últimos años las mitocondrias han sido objeto de estudio en la esquizofrenia por diferentes investigadores. Los virus se pueden localizar en las mitocondrias e irrumpir en su integridad. De esta forma, su acción, en cooperación con otros productos celulares, ya virales o inducidos, son capaces de comprometer la funcionabilidad de las membranas mitocondriales de las células infectadas. Las evidencias acumuladas en la última década sugieren el rol de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la esquizofrenia, del trastorno bipolar y de otras enfermedades psiquiátricas [55]; sin embargo no hay estudios de las mitocondrias mediante técnicas de microscopía electrónica. La mayor parte de los estudios han utilizado métodos indirectos en la búsqueda de disfunción mitocondrial en la esquizofrenia y los trastornos bipolares. Entre estos métodos se destaca la cuantificación total del DNA mitocondrial y la depleción normal con resultados contradictorios [56,57]. Estos estudios además se han limitado a la corteza frontal [58]. En relación a métodos de análisis directos hay pocas publicaciones. El rol fisiopatológico de las alteraciones mitocondriales en la esquizofrenia pudiera estar relacionado no solo con la función oxidativa de este organelo sino también con el sistema de conducción celular debido al compromiso de las membranas. Los virus pueden interactuar con las mitocondrias. Hay diversos reportes en este sentido [59-62]. La mayor parte se relacionan con el virus herpes. Particularmente el virus herpes simplex elimina el ADN mitocondrial [63]. Nosotros hemos observado partículas y antígeno de

herpes simplex en las tres experiencias ya citadas: adultos esquizofrénicos, animales inoculados y fetos de madres esquizofrénicas [5]. Debe considerarse en el presente estudio dado los fuertes antecedentes familiares y el padecimiento de la enfermedad por vía materna, la posibilidad de transmisión de la enfermedad a través del ADN viral asociado al ADN mitocondrial. Los otros padecimientos observados en una de las hembras y en los hijos varones pueden corresponder clínicamente al espectro esquizofrénico debido a la acción de este virus en la etapa prenatal. De los resultados obtenidos se desprende la necesidad de un estudio virológico en esta etapa del neurodesarrollo dada la gran cantidad de evidencias acumuladas a favor de la teoría del neurodesarrollo en la etiología de la esquizofrenia [64-66]. Esto sería posible a través del estudio de las células del líquido amniótico en mujeres a riesgo de tener una descendencia de esquizofrenia bien por vía materna o paterna. Un trabajo de coordinación con las Instituciones encargadas, en aquellos casos en que esté indicada la amniocentesis puede ofrecer posibilidades para este tipo de investigación. De comprobarse la presencia de una infección viral en mayor número de casos, puede considerarse la aplicación de un tratamiento antiviral temprano o la interrupción voluntaria del embarazo previa explicación a la gestante de los riesgos de tener una descendencia que padezca la enfermedad.

Conclusiones

Cuando un agente infeccioso es observado en una enfermedad de causa desconocida se plantea siempre: si el agente descubierto se relaciona o no con la enfermedad en cuestión. En relación a nuestros resultados, da lugar a la interrogante si la exposición prenatal al virus observado es un factor de riesgo de sufrir esquizofrenia posteriormente. Debemos considerar:

1. Puede ser una infección viral en la paciente que afectó al feto no relacionada con la etiología de la enfermedad.
2. Puede ser una infección viral en el feto relacionada con la etiología de la enfermedad. En este sentido concurren varias circunstancias favorables:
 - A. Segundo trimestre de embarazo

- B. Antecedentes familiares de esquizofrenia y de trastornos severos del neurodesarrollo
- C. Presencia de una forma viral incompleta
- D. Afectación de las neuronas y del núcleo principalmente
- E. Discordancia de infección en los gemelos monocigóticos
- F. Madre y abuela esquizofrénicas, dos tías esquizofrénicas
- G. No signos ni síntomas clínicos de infección en la madre ni en el feto
- H. No reacción inflamatoria en el tejido cerebral
- I. Hallazgos previos semejantes en adultos esquizofrénicos y en animales de experimentación
- J. Muestra de la punta del lóbulo temporal izquierdo
- K. Relación con el virus herpes simplex hominis tipo 1
- L. Hallazgos similares en otros fetos de madres esquizofrénicas no en controles
- M. Hallazgos similares en la placenta en un estudio

BIBLIOGRAFÍA

1. Gourion D, Gourevitch R, Leprovost JB, Olie H, Loo JP, Krebs MO. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia. *Encephale* 2004; 30: 109-118.
2. Cannon M, Murray MR. Neonatal origins of schizophrenia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 1-3.
3. Wintour EM, Owens AJ. Early Life Origins of Health and Disease. Auckland, New Zealand: Eureka.com and Springer Science + Business Media; 2006.
4. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 434-449.
5. Mesa CS. An ultrastructural study of the temporal lobe and peripheral blood in schizophrenic patients. *Rev Neurol*. 2001; 33: 619-23.
6. Mesa CS, Martínez PR, Ancheta NO, Cabrera JA. Esquizofrenia. Estudio Ultraestructural del Sistema Límbico. Hallazgos en el Núcleo Amigdalino. *Rev Hosp Psiqui Habana* 1978; 19: 197-225.

- 7.** Mesa CS. Ultrastructural Study of Brain Samples of the left Temporal Lobe of Foetuses from Schizophrenic Mothers. *Acta Microscópica* 2007; 16: 195-6.
- 8.** Mesa CS. Estudio inmuno-electromicroscópico con oro coloidal en muestras de cerebro de dos gemelos monocigóticos de madre esquizofrénica. *Rev Hosp. Psiq Habana* 1990; 31: 1-11.
- 9.** Mesa CS, Gómez-Barry H, González NL. Direct evidence of intranuclear viral particles in the brain of one of a monozygotic twin pair from a schizophrenic mother available at *Schizophrenia Bulletin* # 43 Sept. 2006 <http://www.wpanet.org/bulletin/schmonoz.doc>. Consultado 15/8/2009
- 10.** Mesa CS, Gómez-Barry H, González NL. Estudio de muestras del lóbulo temporal izquierdo en fetos de madres esquizofrénicas. Publicado en la Revista *Psiquiatría.com* disponible en <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/217/>, Vol. 12, No. 2, Junio 2008. Consultado 17/8/2009
- 11.** Mesa CS. Estudio del feto y la placenta de una madre esquizofrénica con técnicas de microscopía electrónica. *Rev Hosp Psiq Habana* 2008; 5: 3. Disponible en URL: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0308/hph031708.html>. Consultado 6/6/2009
- 12.** Mesa CS. Direct evidence of viral infection and mitochondrial alterations in the brain of fetuses at high risk for schizophrenia. CONFERENCE PAPER · JULY 2015 Available at <http://www.researchgate.net/publication/280319584>
- 13.** Jones P, Murray R. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 615-623.
- 14.** Weinberger DR. Schizophrenia: from neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 1995; 346: 552-557.
- 15.** Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, Loiselle D. Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 640-42.
- 16.** Guy JD, Majorski LV, Wallace CJ, Guy MP. The incidence of minor physical anomalies in adult male schizophrenics. *Schizophrenia Bulletin* 1983; 9: 571-82.

- 17.** Sharma S, Lai R. Minor physical anomalies in schizophrenia. *International Journal of Neuroscience* 1986; 31: 138.
- 18.** Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi F. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1989; 15: 91-99.
- 19.** Lloyd T, Dazzan P, Dean K, Park SB, Fearon P, Doody GA et al. Minor physical anomalies in patients with first-episode psychosis: their frequency and diagnostic specificity. *Psychol Med* 2008; 38: 71-77.
- 20.** Compton MT, Bollini AM, McKenzie Mack L, Kryda AD, Rutland J, Weiss PS. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives and non-psychiatric controls. *Schizophr Res* 2007; 94: 64-73.
- 21.** Mesa CS, Guerra O, Ruiz Y, Ravelo M, Fleites N, Hernández M, et al. Esquizofrenia, dermatoglifo y virus. Estudios en una población cubana. Disponible en URL: <http://www.psiquiatria.com/articulos/psicosis/36989/> Publicado febrero 2008. Consultado febrero 2009.
- 22.** Bramon E, Walshe M, McDonald C, Martín B, Touloupoulou T, Wickman H, et al. Dermatoglyphics and Schizophrenia: A meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005; 75: 399-404.
- 23.** Fañanás L, Moral P, Bertranpetit J. Quantitative dermatoglyphics in schizophrenia-study of family history subgroups. *Human Biology* 1990; 62: 421-27.
- 24.** Turek S. Dermatoglyphics and schizophrenia-analysis of quantitative traits. *Collegium Antropologicum* 1990; 14: 137-50.
- 25.** Torrey EF, Taylor HE, Bracha HS, Bowler EA, McNeil TF, Rawlings RR et al. Prenatal Origin of Schizophrenia in a Sub-Group of Discordant Monozygotic Twins. *Schizophrenia Bulletin* 1994; 20: 423-432.
- 26.** Rosa A, Fañanas L, Bracha HS, Torrey EF, van Os J. Congenital dermatoglyphic malformations and psychosis: a twin study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1511-3.
- 27.** McNeil TF, Cantor-Graae E, Weinberger DR. Relationship of obstetric complications and differences in size of brain structures in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:203-12.

- 28.** Singh SM, O'Reilly R. (Epi)genomics and neurodevelopment in schizophrenia: monozygotic twins discordant for schizophrenia augment the search for disease-related (epi)genomic alterations. *Genome*. 2009; 52: 8-19.
- 29.** Kelly BD, Cotter D, Denihan C, Larkin D, Murphy P, Kinsella A et al. Neurological soft signs and dermatoglyphic anomalies in twins with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004; 19:159-63.
- 30.** Niethammer R, Weisbrod M, Schiesser S, Grothe J, Maier S, Peter U et al. Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 272-4.
- 31.** van Erp TG, Therman S, Pirkola T, Tuulio-Henriksson A, Glahn DC, Bachman P et al. Verbal recall and recognition in twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;159: 271-80.
- 32.** Yoshida S, Numachi Y, Fukushima S, Matsumoto K, Yamazaki H, Osakabe K et al. Psychophysiological differences in identical twins discordant for schizophrenia: a critical index for the onset of schizophrenia. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209:159-62.
- 33.** Bracha HS, Torrey EF, Gottesman II, Bigelow LB, Cunniff C. Second-trimester markers of fetal size in schizophrenia: a study of monozygotic twins. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1355-1361.
- 34.** Bracha HS, Torrey EF, Bigelow LB, Lohr JB, Linington BB. Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study. *Biol Psychiatry* 1991; 30:719-25.
- 35.** van Haren NE, Picchioni MM, McDonald C, Marshall N, Davis N, Ribchester T, et al. A controlled study of brain structure in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004; 56: 454-61.
- 36.** Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, Schnack HG, Langen M, Baar WF, et al. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55:126-30.
- 37.** Baar WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S, Sitskoorn MM, et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 33-40.

- 38.** Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Mark M, Kaplan Z, Davidson M. Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1514-6.
- 39.** Cannon TD, Huttunen MO, Lonnqvist J, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Glahn D, et al. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 369-82.
- 40.** Lyons MJ, Huppert J, Toomey R, Harley R, Goldberg J, Eisen S, et al. Lifetime prevalence of mood and anxiety disorders in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res* 2000; 3: 28-32.
- 41.** McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 166-78.
- 42.** Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 867-72.
- 43.** Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35: 528-48.
- 44.** Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Huang H, Oishi K, Mori S, et al. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: Implications for genesis of neurodevelopmental disorders. *Schizophr Res* 2008; 99: 56-70.
- 45.** Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 774-780.
- 46.** Susser ES, Brown AS, Gorman JM. Prenatal Exposures in Schizophrenia. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999.
- 47.** Boyd JH, Pulver AE, Stewart W. Season of birth: schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 1986; 12: 173-186.
- 48.** Pallast EG, Jongbloet PH, Straatman HM. Excess seasonality of births among patients with schizophrenia and seasonal ovopathy. *Schizophr Bull* 1994; 20: 269-276.
- 49.** Pulver AE, Liang KY, Wolyniec PS. Season of birth among siblings of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 71-75.

- 50.** Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 189–192.
- 51.** Stober G, Franzek E, Beckmann J. The role of maternal infectious diseases during pregnancy in the aetiology of schizophrenia in offspring. *Eur Psychiatry* 1992; 7: 147–152.
- 52.** Wright P, Rakei N, Rifkin L, Murray RM. Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychol* 1995; 152: 1714–1720.
- 53.** Mednick SA, Huttunen MO, Macon RA. Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 263–267.
- 54.** Shi L, Tu N, Patterson PH. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: The virus is not detected in the fetus. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 299–305.
- 55.** Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 2008; 40: 281–95.
- 56.** Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a post-mortem study. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 676–84.
- 57.** Munakata K, Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Mitochondrial DNA 3243A>mutation and increased expression of LARS2 gene in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia *Biol Psychiatry* 2005; 57: 525–32.
- 58.** Sabunciyan S, Kirches E, Krause G, Bogerts B, Mawrin C, Llenos IC, et al. Quantification of total mitochondrial DNA and mitochondrial common deletion in the frontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Neural Transm* 2007; 114: 665–74.
- 59.** Alesci S, Abu-Asab M, Perera SM, Tsokos M, Morris JC, Pakac K. Mitochondrial localization of human recombinant adenovirus: from evolution to gene therapy. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 221–3.
- 60.** McCormick AL. Control of apoptosis by human cytomegalovirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008; 325: 281–295
- 61.** Tsao CH, Su HL, Lin YL, Yu HP, Kuo SM, Shen CI, et al. Japanese encephalitis virus infection activates caspase-8 and -9 in FADD-

- independent and mitochondrion-dependent manner. *J Gen Virol* 2008; 89: 1930-41.
- 62.** Clippinger AJ, Bouchard MJ. Hepatitis B virus HBx protein localizes to mitochondria in primary rat hepatocytes and modulates mitochondrial membrane potential. *J Virol* 2008; 82: 6798-6811.
- 63.** Saffran HA, Pare JM, Corcoran JA, Weller SK, Smiley JR. Herpes simplex virus eliminates host mitochondrial DNA. *EMBO* 2007; 8: 188-93.
- 64.** Hagberg H, Gressens P, Mallard C. Inflammation during fetal and neonatal life: implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol* 2012; 71: 444-57.
- 65.** Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013; 42: 71-91.
- 66.** Fruntes V, Limosin F. Schizophrenia and viral Infection during neurodevelopment: A pathogenesis model? *Med Sci Monit* 2008; 14: 71-77.