

O CAMINHO PARA ESQUIZOFRENIA PELA TEORIA GENÉTICA DE NOVOS GENES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FIALHO, Hugo^{1*}
MOURA, Nayara¹
KOSER, Maria¹
TEIXEIRA, Andrey²
AZEVEDO, Rosany³

Resumo: A esquizofrenia (SCZ) é uma doença cuja causa não tem consenso e a que, portanto, várias teorias são aplicáveis, inclusive aquela que menciona fatores bioquímicos, a biologia molecular de tecidos específicos, a exposição ao estresse e carga genética, dentre outros. Propõe-se uma hierarquia das causas de SCZ pautada na busca dos descritores “esquizofrenia” e “genética” no PubMed entre 11 e 12 de maio de 2013. Dessa forma, encontrou-se cinquenta e nove genes relacionados a esquizofrenia e seus sinais/sintomas, distribuídos em diversos cromossomos que também estão associados com outros distúrbios que não esquizofrenia. Tal achado condiz para a teoria de que fatores genéticos contribuem de modo significativo para que haja a SCZ e aumentam a expectativa acerca de desenvolvimento de profilaxia e tratamentos mais eficazes.

Descritores: Genética; Esquizofrenia; Novos Genes; Teoria Genética.

Abstract: schizophrenia (SCZ) is a disease whose cause has no consensus and to which various theories may apply, including those that mention biochemical, molecular biology of specific tissues, exposure to stress and genetic load, among others. We propose a hierarchy of causes of SCZ through searching the keywords “schizophrenia” and “genetic” in PubMed between May, 11 and May, 12 2013. Accordingly, we found fifty-nine genes related to schizophrenia and its signs/symptoms distributed in different chromosomes that are also associated with other disorders that not only schizophrenia. These findings are consistent to the theory that genetic factors contribute significantly to the SCZ and raise expectations about eventual prophylaxis and more effective treatments.

Descriptors: Genetics; Schizophrenia; New Genes; Genetic Theory.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SCZ) é um transtorno complexo e multifatorial, compreendendo, de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, cinco subtipos clássicos: catatônico, desorganizado, indiferenciado, paranoide e residual. Entre os sintomas positivos². A SCZ é caracterizada por sintomas positivos e negativos; os sintomas positivos mais comuns são alucinações, alterações comportamentais, delírios e pensamento e discurso desorganizado, ao passo que os sintomas negativos de maior relevância são déficits emocionais e de relações interpessoais². Embora não haja consenso de sua prevalência, dados recentes dão conta que gire em torno de 0,9-11/1000 habitantes, sendo sua incidência entre 0,1-0,7/1000/ano^{2, 3, 26}.

Sua etiologia ainda não é consenso na comunidade científica, sendo essa a razão pela qual diversas

teorias têm surgido no afã de sua explicação^{3, 19, 26}. A teoria bioquímica corrobora a ideia de que pacientes esquizofrênicos são portadores de desequilíbrios neurofisiológicos de origem neuroquímica, de forma que desequilíbrios em neurotransmissores ao longo de sítios específicos ou de todo o parênquima cerebral desencadeariam os primeiros sintomas positivos de SCZ^{9, 14}. Aqui se cogitam as hipóteses dopaminérgica e glutamatérgica. A hipótese glutamatérgica baseia-se na constatação de menores concentrações de ácido glutâmico em líquido cérebro-espinhal de portadores de SCZ; já a hipótese dopaminérgica afirma que é a hipoatividade do sistema dopaminérgico, que assim provocaria ausência de mecanismo contra regulatório ao sistema glutamatérgico, a responsável pela instalação do quadro de esquizofrenia^{9, 14}.

A teoria do fluxo sanguíneo cerebral, cuja validação é feita a partir de imagens de ressonância magnética funcional (fMRI), imagens de tomografia

¹ Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, Brasil 65085850.

² Centro Universitário Adventista de São Paulo – UNASP, Engenheiro Coelho, São Paulo, Brasil, 13165570.

³ Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil, 65075120.

por emissão de prótons e outra técnicas diagnósticas recentes, ratificam que o menor fluxo sanguíneo em regiões de maior demanda energética para atividade psicomotora específica seria responsável por alucinações comuns em pacientes esquizofrênicos^{4, 19, 26}. Nesse caso, há o envolvimento peculiar do óxido nítrico, cuja deficiência ou depleção em determinados lobos cerebrais permitiria um padrão unusual da circulação sanguínea cerebral regional dos lobos frontal e temporal, tornando essas regiões inábeis em lidar com requisições quaisquer, como as de funções mentais superiores e de audição⁴.

Por sua vez, a teoria biológica molecular afirma que fatores predisponentes ao desenvolvimento da SCZ são suas possíveis causas pré-natais, o que deveras corrobora a teoria genética, responsável pela correlação linear e direta entre o grau de parentesco e as chances de surgimento da SCZ a partir de complexas relações intragênicas e relações intergênicas de genes para SCZ, notadamente através de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), cujos estudos são possíveis graças a técnicas recentes de manipulação laboratorial^{3, 19, 26}.

Em avaliação de aspectos extrínsecos de causa da SCZ, são ainda citadas a teoria do estresse, a teoria das drogas, a teoria nutricional, a teoria viral e a teoria social^{3, 19, 26}. A teoria do estresse afirma que instantes de grande carga de estresse sobre o indivíduo ou sobre uma sociedade seriam capazes de desencadear SCZ sobre determinada população de risco com tendência em aspectos intrínsecos^{3, 10, 19, 26}. Tocante a essa teoria, o modelo diátese-estresse tem grande valia, de forma que somente a predisposição de indivíduos e a submissão a cargas regulares de estresse desses indivíduos justificariam a instalação do quadro de SCZ, embora a dúvida sobre o qual seria o fator predisponente permaneça^{3, 10, 19, 26}.

Em espectro similar, a teoria canabinoide corrobora que alterações neuroquímicas desencadeadas pelo consumo de derivados ilícitos de *Cannabis sativa* seria capaz de suscitar SCZ sobre determinada população de risco com tendência em aspectos intrínsecos^{3, 19, 20, 26}. Tal qual a teoria do estresse, a teoria canabinoide parece justificar uma consequência e não uma causa, de forma a per-

manecer a dúvida sobre qual (is) fator (es) predisponente o usuário de determinadas drogas ilícitas teria(m) para a instalação do quadro de SCZ.

Ainda presentes estão a teoria nutricional, suportadora de que hipoproteïnemias e, principalmente avitaminose de B1 estariam associadas a irrompimentos de SCZ; a teoria viral, que ratifica infecções virais seriam responsáveis pelo aparecimento de SCZ; e, por fim, a teoria social, que afirma ser transtorno social a principal causa de surgimento de SCZ - todas essas sobre determinada população de risco com tendência em aspectos intrínsecos, com evidenciada explanação sobre consequência, mas não sobre causa^{3, 19, 26}.

As demasiadas teorias parecem mais demonstrar o relativo desconhecimento das causas de SCZ do que a existência de diversas correntes de pensamento de estudo das causa da SCZ, assim constituindo-se problema para a clareza da causa e de suas consequências^{3, 19, 26}.

Objetivamos por meio deste artigo reinterpretar as causas da SCZ, de forma a ser causa aquela proposta pela teoria genética, serem fatores de consequência intrínsecos aqueles citados pela teoria biológica molecular e pela teoria bioquímica e serem fatores predisponentes extrínsecos aqueles citados pela teoria do estresse e pela teoria das drogas, desconsiderando fatores decorrentes da teoria nutricional, da teoria viral e da teoria social. A proposta permite a maior clareza no estudo da SCZ, a melhor atenção no desenvolvimento futuro de fármacos moduladores de expressões gênicas para sintomas positivos da SCZ e ainda o recrutamento eficaz de terapias de reintegração e afins para sintomas negativos da SCZ.

Dessa forma, expor-se-á genes candidatos à SCZ, seus eventuais SNPs e microssatélites e suas consequências biológicas, fisiológicas e químicas sobre o portador de SCZ, bem como os genes comprovados à SCZ mais recentes na literatura científica mundial.

MÉTODOS

Foi realizada revisão sistemática com metanálise pela busca ativa de artigos recentes que ex-

pussem genes candidatos à SCZ em diferentes populações e em diversos continentes. Para tanto, recorreu-se ao sítio eletrônico de veiculação de literatura do National Center for Biotechnology Information - PubMed - entre os dias 11 de maio de 2013 e 12 de maio de 2013, a partir dos descritivos *schizophrenia* e *genetics* e subsequente apreciação de título dos 200 primeiros artigos veiculados. A apreciação de resumo ocorreu após a apreciação de título e incluiu todos os artigos que contivessem ambos os descritivos em seu título, estando todos os artigos escritos em língua inglesa.

RESULTADOS

Diversos genes candidatos à SCZ foram recentemente veiculados em diversas fontes de literatura científica em período de tempo próximo ao ano de 2013. Os genes pertencem a uma enorme gama de localizações cromossômicas, permitindo grandes consequências para muitos tecidos biológicos a partir de suas inferências químicas de denotação fisiológica. O anexo I expõe os resultados de genes relacionados à SCZ em várias populações em tabela. Partindo-se de populações em que houve apenas esquizofrenia como patologia associada temos nove populações, citadas a seguir.

Estudos com esquizofrenia somente

Em esquizofrênicos de origem europeia foram identificados os SNPs rs1644731 e rs1644730 do gene *RDH8* (*all-trans-retinol dehydrogenase*) e os genes *KCNQ2* (*potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 2*) e *APOL2* (*apolipoprotein L, 2*), todos associados ao processo de biossíntese de estrógenos, bem como o SNP rs1146031 do gene *ACVRI* (*activin A, receptor, type 1*), associado à formação da mesoderma, como relativos à SCZ.¹⁷ Ainda, os genes *HSD3B1* (*hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase*), *PSMD9* (*proteasome 26S subunit, non-ATPase*), *KCNAB1* (*potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, beta member 1*), *SLC17A3* (*solute carrier family 17, member 3*), *ARCNI* (*archain 1*), *COG7* (*component of oligomeric Golgi complex*), *STAB2* (*stabilin 2*), *LRPAP1*

(*low density lipoprotein receptor-related protein associated protein 1*), *STAB1* (*stabilin 1*), *CXCL16* (*chemokine ligand 16*), *COL4A4* (*collagen, type 4, alpha 4*) e *EXOSC3* (*exosome component*) mostraram-se também relativos à SCZ.

Estudos com esquizofrênicos de origem chinesa da etnia Han e com esquizofrênicos de origem norte-americana confirmaram e nessa ordem a relevância para psicose em portadores ativos de SCZ pela escala PANSS dos SNPs rs6556547, rs1816071 e rs187269 do gene *GABRB2* (*gamma-aminobutyric acid A receptor, beta 2*) e dos SNPs rs1816071 e rs1816073 do gene *GABRB2*²⁹. Ainda nesse último estudo, verificou-se a presença de SNP rs187269 do gene *GABRB2* em indivíduos normais positivos para altruísmo em escala própria²⁹.

Estudo com brasileiros constatou o SNP rs5992403 do gene *UFDIL* (*ubiquitin fusion degradation 1 like*) como responsável por déficit cognitivo observado nessa amostra em SCZ²³. Em turno, outro estudo com esquizofrênicos de origem chinesa da etnia Han ratificou os SNPs rs4680, rs737865 e rs165599 do gene *COMT* (*catechol-O-methyltransferase*) e ainda as reduções de amplitude S2 no SNP rs4680 e de S1 no SNP rs737865 desse mesmo gene como manifestados em indivíduos que apresentaram redução de onda P50 e/ou inibição pré-pulso em SCZ¹⁸.

Já em pesquisa com esquizofrênicos de origem europeia, os genes *NOTCH4* (*notch homolog 4*), *AS3MT* (*arsenic³⁺ methyltransferase*), *CNNM2* (*cyclin M2*) e *NT5C2* (*5'-nucleotidase, cytosolic 2*) correlacionaram-se com algumas funções neuronais - a exemplo da orientação axonal e interação molecular na adesão de células L1 - e também a algumas funções do sistema imunitário - como com processamento de antígenos, moléculas de adesão celular relevantes para linfócitos B e a translocação para sinapse imunológica -, todas relativas a padrões observados em SCZ.¹ Já estudo com esquizofrênicos de origem chinesa da etnia Han mostrou que disfunções em *MYO5B* (*myosin 5b*) estão associadas a alterações em receptores AMPA, notadamente na reciclagem de glutamato e na neurotransmissão excitatória primária, classicamente associada à SCZ⁶.

Outro estudo com esquizofrênico de origem chinesa da etnia Han comprovou que o haplótipo A-T-C do SNC triplo rsDAO7-rsDAO8-rsDAO13 do gene *DAO* (*d-amino acid oxidase*), interações intergênicas entre *DAO* e *DISC1* (*disrupted in schizophrenia 1*), entre *DAO* e *NRG1* (*neurogulin 1*) e entre *DAO* e *RASD2* (*RASD family, member 2*) e ainda uma interação intragênica de *CACNG2* (*calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 2*) estão associados a déficits de atenção, além de que interação intragênica de *DAO* e interação intergênica entre *DAO* e *PTK2B* (*protein tyrosine kinase 2 beta*) estão associadas a disfunções neurofisiológicas. Dessa forma, a amplitude de relações intergênicas e de relações intragênicas comprova o papel de *DAO* para mecanismos de excitação glutamatérgica, sobremaneira envolvidos em SCZ³¹.

Estudo com esquizofrênicos de origem norteamericana comprovou o gene *NR4A2* (*nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2*) como relevante na densidade celular e intensidade de coloração diferenciadas em fMRI na área 9 de Brodmann com sucessiva alteração no *DPLFC* (*dorsolateral prefrontal cortex*), ao passo que outro estudo ratifica a relevância de *SYNIIb* (*synapsin II*) para alterações na expressão de sinapsina IIb e sucessivos mecanismos moleculares convergentes desregulados também em *DPLFC*, embora a administração de drogas antipsicóticas seja capaz da expressão normal de *SYNIIb*⁷.

Outro estudo com esquizofrênicos, dessa vez de origem australiana, associou o SNP rs2067482 do gene *CHRM4* (*cholinergic receptor, muscarinic 4*) ao desenvolvimento de esquizofrenia de sintomas negativos resistentes a drogas em quantidades- e concentrações-padrões, assim requerendo-se farmacoterapia mais enérgica por disfunções neurofisiológicas graves²⁵.

Dois estudos com esquizofrênicos de origem polonesa foram realizados. No primeiro, percebeu-se que val-met do SNP rs6265 do gene *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*) está associado ao aparecimento precoce de SCZ, enquanto que val-val no mesmo rs6265 do gene *BDNF* está associado a sintomas mais graves de comportamento alucinatório em SCZ pela PANSS-G (*General*

Psychopathology Scale of the Positive and Negative Symptoms Scale)²⁷. Outro estudo comprovou a relação entre o SNP rs2069762 do gene *IL2* (*interleukin 2*) e o SNP rs1800629 do gene *TNF-α* (*tumor necrosis factor alpha*) para o desenvolvimento de fenótipo paranoide de SCZ²².

Em estudo com esquizofrênicos de origem norteamericana com ancestrais africanos provou-se a associação de quinze SNPs de genes associados a *ADH7*, *ADH1*, *ADH1C*, *ADH1B*, *ADH1A*, *ADH6*, *ADH4* e *ADH5*, responsáveis álcool desidrogenase, ao risco de desenvolvimento de esquizofrenia³⁴.

Um estudo com esquizofrênicos de origem japonesa notou que a sobreexpressão do gene *ZNF804A* (*zinc finger protein 804A*) é capaz da sobreexpressão subsequente dos genes *ANKRD1* (*ankyrin repeat domain 1*), *INHBE* (*inhibin, beta E*), *PIK3AP1* (*phosphoinositide-3-kinase adaptor protein 1*) e *DDIT3* (*DNA-damage-inducible transcript 3*), dos quais *DDIT3* é associado à via de sinalização de TGF-β (*transforming growth factor-β*), importante na diferenciação celular, estando esses genes e sob essa condição associados a disfunções nas vias de sinalização celular e risco de desenvolvimento de SCZ^{16, 30}.

Em estudo com esquizofrênicos de origem norteindiana, comprovou-se a participação do SNP rs35753505 do gene *NRG1* ao processamento emocional e do SNP rs6994992 do gene *NRG1* à capacidade de atenção, assim associando-os a distúrbios emocionais e de atenção verificados em SCZ¹⁵. Por sua vez, estudo com esquizofrênicos de origem sul-coreana demonstrou a expressão de SNPs rs9357271 e rs3923809 do gene *BTBD9* (*BTB domain containing 9*) em acatisia extrapiramidal induzida por antipsicóticos em esquizofrênicos¹¹.

Ainda, estudo com esquizofrênicos de origem chinesa demonstrou mais uma relação intergênica, dessa vez entre o gene *DAOA* (*D-amino acid oxidase activator*) e o gene *PSEN2* (*presenilin 2*) está associada à SCZ; ainda, o SNP rs2391191 do gene *DAOA* é capaz de alteração na homeostase regional no cílmen bilateral, no putâmen esquerdo e no cíneus esquerdo por indução de erro na modulação glutamatérgica⁵.

Estudos com esquizofrenia associada a demais patologias

Alguns estudos tiveram uma outra patologia associada que não fosse somente à SCZ. A haploinsuficiência do gene *ERBB4* (*v-erb-aerythroblasticleukemia viral oncogene homolog 4*) está associada à hiperatividade, deficiência mental, e ao atraso no desenvolvimento da fala por vezes presentes em pacientes com SCZ, conforme verificado em esquizofrênico lituano de 15 anos de idade¹³.

Em mais um estudo com esquizofrênicos chineses da etnia Han, ratificou-se a importância do SNP rs4402960 do gene *IGF2BP2* (*insuline-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2*) na correlação entre o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 concomitante a quadros de SCZ³³. Similarmente, também foi verificado entre esquizofrênicos de origem sul-coreana que os SNPs rs3804099 e rs3804100 do gene para *TLR2* (*toll-like receptor 2*) associam o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 e baixa capacidade de concentração em quadros de SCZ¹².

Em estudo com adolescentes saudáveis de origem europeia, comprovou-se a associação de do SNP rs11819869 do gene *AMBRA1* (*autophagy/beclin-1 regulator 1*) para vários aspectos de impulsividade por aumento do *BOLD* (*blood-oxygen level-dependent*) no córtex pré-frontal medial⁸.

Em estudo com adultos saudáveis de origem italiana, associou-se os SNPs rs11780915 e rs13271367 do gene *PPP3CC* (*protein phosphatase 3, catalytic subunit, gamma isoform*) em indivíduos do sexo masculino, os SNPs haplótipo rs6459409 e diplótipo rs6459409-rs9476886 do gene *DTNBP1* (*dystrobrevin-binding protein 1*) para indivíduos do sexo feminino e ainda o SNP diplótipo rs2070586-rs3741775 do gene *DAO* para ambos os sexos como responsáveis pelo fenótipo paranoide da SCZ, embora a interação intergênica de SNPs do gene *PPP3CC* e do gene *DAO* possibilitem risco 66% menor de indivíduos do sexo feminino contraírem o fenótipo paranoide da SCZ^{24, 28}.

Estudo com esquizofrênicos de origem cingalesa provou a associação de *AKT1* (*v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1*), *DISC1*,

DGCR6 (*DiGeorge syndrome critical region gene 6*) com disfunções imunitárias encontradas em *PB-MCs* (*peripheral blood mononuclear cells*) e maior risco de desenvolvimento de SCZ, embora tratamento antipsicótico com risperidona ou risperidona associada a haloperidol seja capaz de corrigir a expressão desses genes³³.

Estudo com esquizofrênicos de origem belga detectou a associação dos SNPs rs6928499, rs1535255 e rs2023239 do gene *CNR1* (*endocannabinoid receptor 1*) com a alta prevalência de síndrome metabólica em pacientes com SCZ, assim comprovando a relação desse gene com distúrbios metabólicos e SCZ³².

Em estudo com transtornados esquizoafetivos palauenses comprovou-se a participação de *SLC1A1* (*solute carrier family 1, member 1*) em surtos psicóticos, uma vez que sua deleção é acompanhada da deleção de 59 aminoácidos, dentre os quais aqueles associados ao primeiro domínio transmembranar de simporte Na²⁺-dicarboxilato, assim prejudicando a transmissão glutamatérgica. A patofisiologia da deleção de *SLC1A1* comprova a associação do espectro psiquiátrico da SCZ com o espectro psicológico do transtorno bipolar²¹.

CONCLUSÕES

A recente efervescência de genes candidatos à SCZ auxilia na compreensão dos diversos fatores que formam a doença esquizofrenia, sendo causada pela teoria biológica molecular e pela teoria bioquímica e de fatores predisponentes extrínsecos citados pela teoria do estresse e pela teoria das drogas, mas francamente impulsionada pelos novos genes supracitados. Os diversos SNPs de diversos genes estão associados a variações patológicas encontradas em tecidos biológicos, na regulação fisiológica de diversos circuitos neuronais, de regulação metabólica, de desenvolvimento embrionário e de desenvolvimento de sistema imunitário e ainda em interações químicas entre diversas estruturas endógenas e obtidas a partir de ingestão ou de exposição a situações de risco. A inter-relação entre farmacoterapia e melhora na sintomatologia da SCZ é por vezes mantida pela melhor expressão de diversos genes candidatos à SCZ, bem

como a inadmissão de comportamentos de risco que porventura alterem interações químicas entre diversas estruturas permite o silenciamento ou o aparecimento tardio da SCZ, assim provendo melhor prognóstico.

Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), através do Programa Jovens Talentos para a Ciência.

REFERÊNCIAS

1. Aberg KA, Liu Y, Bukszár J et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:573-581.
2. American Psychiatric Association. Desk Reference to the Diagnostic Criteria from DSM-5. American Psychiatric Publishing, 2013.
3. Araripe Neto, A.G.A. et al. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2007; 34 (2); 198-203.
4. Bachneff SA. Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia and the Local Circuit Neurons Hypothesis. *Schizophrenia Bulletin.*, 1996; 22(1);163-82.
5. Chen J, Xu Y, Zhang J, et al. A combined study of genetic association and brain imaging on the DAOA gene in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B:Neuropsychiatric Genetics*, 2013; 162B; 191-200.
6. Chen Y, Tian L, Zhang F, et al. MyosinVb is associated with schizophrenia in Chinese Han population. *Psychiatry Research*, 2013; 207;13-18.
7. Guillozet-Bongaarts AL, Hyde TM, Dalley RA, et al. Altered gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2013; 19; 478-485.
8. Heinrich A, Nees F, Lourdasamy A, et al. From gene to brain behaviour: schizophrenia-associated variation in AMBRA1 alters impulsivity-related traits. *European Journal of Neuroscience*, 2013; 38; 2941-2945.
9. Hollister LE. Biochemical theories of schizophrenia and depression. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.*, 1985; 14(1); 76-80.
10. Ingram, R. E. & Luxton, D. D. (2005). Vulnerability-Stress Models. In B.L. Hankin & J. R. Z. Abela (Eds.), *Development of Psychopathology: A vulnerability stress perspective* (pp. 32-46). Thousand Oaks, CA: Sage Publications Inc.
11. Kang SG, Lee HJ, Park YM, et al. The BTBD9 gene may be associated with antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2013; 28; 117-123.
12. Kang WS, Park JK, Lee SM, Kim SK, Park HJ, Kim JW. Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. *Gene*, 2013; 526; 182-186.
13. Kasnauskiene J, Ciuladaite Z, Preiksaitiene E, et al. A new single gene deletion on 2q34: ERBB4 is associated with intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2013; 161; 1487-1490.
14. Kornhuber HH et al. A biochemical theory of schizophrenia. *Der Nervenarzt*, 1984; 55(11); 602-6.
15. Kukshal P, Bhatia T, Bhagwat AM, et al. Association study of neurogulin-1 gene polymorphisms in a north Indian schizophrenia sample. *Schizophrenia Research*, 2013; 144; 24-30.
16. Kumarasinghe N, Beveridge NJ, Gardiner E, et al. Gene expression profiling in treatment-naïve schizophrenia patients identifies abnormalities in biological pathways involving AKT1 that are corrected by antipsychotic medication. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2013; 16; 1483-1503.

17. Lee YH, Kim JH, Song GG. Pathway analysis of a genome-wide association study in schizophrenia. *Gene*, 2013; 525; 107-115.
18. Liu X, Hong X, Chan RC, et al. Association study of polymorphisms in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit and catechol-o-methyl transferase genes with sensory gating in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2013; 209; 431-8.
19. Marot R. Esquizofrenia. Disponível em: <<http://www.psicosite.com.br/tra/psi/esquizofrenia.htm>>. Acessado em: 11 mai 2013.
20. Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008; 8 (7):1037-48.
21. Myles-Worsley M, Tiobech J, Browning SR, et al. Deletion at the SLC1A1 glutamate transporter gene co-segregates with schizophrenia and bipolar schizoaffective disorder in a 5-generation family. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2013; 162B; 87-95.
22. Paul-Samojedny M, Owczarek A, Kowalczyk M, et al. Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNF α) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population. *Journal of Neuropsychiatry and the Clinical Neurosciences*, 2013; 2572-82.
23. Ota VK, Berberian AA, Gadelha A, et al. Polymorphisms in schizophrenia candidate gene UFD1L may contribute to cognitive deficits. *Psychiatry Research*, 2013; 209; 110-113.
24. Sacchetti E, Scassellati C, Minelli A, et al. Schizophrenia susceptibility and NMDA-receptor mediated signalling: an association study involving 32 tags SNPs of DAO, DAOA, PPP3CC, and DTNBP1 genes. *BMC Medical Genetics*, 2013; 14; 33.
25. Scarr E, Um JY, Cowie TF, Dean B. Cholinergic muscarinic M4 receptor gene polymorphisms: a potential risk factor and pharmacogenomics marker for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2013; 146; 279-284.
26. Silva, RCB. Esquizofrenia: Uma Revisão. *Psicologia USP*, 2006; 4; 263-285.
27. Suchanek R, Owczarek A, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Kucia K, Kowalski J. BDNF val66met polymorphism is associated with age at onset and intensity of symptoms of paranoid schizophrenia in a Polish population. *Journal of Neuropsychiatry and the Clinical Neurosciences*, 2013; 25; 88-94.
28. Tan ML, Dyck BA, Gabriele J et al. Synapsin II gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex of brain specimens from patients with schizophrenia and bipolar disorder: effect of lifetime intake of antipsychotic drugs. *Pharmacogenomics Journal*, 2013; 14; 63-69.
29. Tsang SY, Zhong S, Mei L, et al. Social cognitive role of schizophrenia candidate gene GABRB2. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0062322>>. Acessado em: 11 mai 2013.
30. Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, et al. The regulation of gene expressing involved in TGF- β signaling by ZNF804A, a risk gene for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2013; 146; 273-278.
31. Yang HC, Liu CM, Liu YL, et al. The DAO gene is associated with schizophrenia and interacts with other genes in the Taiwan Han Chinese population. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0060099>>. Acessado em: 11 mai 2013.
32. Yu W, De Hert M, Moons T, Claes SJ, Correll CU, van Winkel R. CNR1 gene risk of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2013; 33; 186-192.

33. Zhang X, Hui L, Liu Y, et al. The type 2 diabetes mellitus susceptibility gene IG-F2BP2 is associated with schizophrenia in a Han Chinese population. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2013; 74; 287-292.
34. Zuo L, Wang K, Zhang XY, et al. Association between common alcohol dehydrogenase gene (ADH) variants and schizophrenia and autism. *Human Genetics*, 2013; 132; 735-743.

***Autor para correspondência:**

Hugo Fialho

E-mail: hugoeduardoazefia@hotmail.com

ANEXO I

Tabela de genes para SCZ citados nos resultados

APRESENTAÇÃO GÊNICA	POPULAÇÃO	CARACTERÍSTICAS	PATOLOGIAS ASSOCIADAS
Haploinsuficiência de <i>ERBB4</i>	Esquizofrênico lituano com 15 anos de idade. Comum em populações esquizofrênicas.	Hiperatividade, deficiência mental, atraso no desenvolvimento da fala encontrado na esquizofrenia.	Esquizofrenia e epilepsia
O SNP rs4402960 no gene <i>IGF2PB2</i> notadamente em indivíduos do sexo masculino	Esquizofrênicos chineses da etnia Han. Comum em populações esquizofrênicas.	Diabetes mellitus tipo 2 muitas vezes encontrada na esquizofrenia.	Esquizofrenia e diabetes mellitus tipo 2
Os SNPs rs3804099 (Asn199Asn) e rs3804100 (Ser450Ser) do gene de <i>TLR2</i>	Esquizofrênicos de origem sul-coreana. Comum em populações esquizofrênicas.	Diabetes mellitus tipo 1 e baixa capacidade de concentração muitas vezes encontradas em esquizofrenia.	Esquizofrenia e diabetes mellitus tipo 1
Os SNPs rs1644731 e rs1644730 do gene para <i>RDH8</i> associados ao processo de biossíntese de estrógenos, e do gene para <i>HSD3B1</i>. O SNP rs1146031 do gene <i>ACVRI</i>, associado à formação da mesoderma. <i>KCNQ2</i> e <i>APOL2</i>, associados ao processo de biossíntese estrógenos <i>RDH8</i>; <i>PSMD9</i>; <i>KCNAB1</i>; <i>SLC17A3</i>; <i>ARCNI1</i>; <i>COG7</i>; <i>STAB2</i>; <i>LRPAP1</i>; <i>STAB1</i>; <i>CXCL16</i>; <i>COL4A4</i>; <i>EXOSC3</i>	Esquizofrênicos de origem européia.	Problemas envolvendo a biossíntese de estrógenos e complicações no desenvolvimento do mesoderma.	Esquizofrenia
Os SNPs rs6556547, rs1816071 e rs187269 do gene <i>GABRB2</i> estão associados à psicose presente em indivíduos esquizofrênicos positivos pra PANSS	Esquizofrênicos chineses da etnia Han (todos). Esquizofrênicos norte-americanos (para os SNPs rs1816071 e rs1816073 do gene para <i>GABRB2</i>). Comum em populações esquizofrênicas.	Psicose.	Esquizofrenia
O SNP rs5992403 do gene <i>UFDIL</i>	Esquizofrênicos de origem brasileira.	Déficit cognitivo	Esquizofrenia
Os SNPs rs4680, rs737865 e rs165599 do gene <i>COMT</i>, havendo redução de amplitude de S2 e menor PPI em rs4680 e redução de amplitude S1 em rs737865	Esquizofrênicos chineses da etnia Han. Comum em populações esquizofrênicas.	Redução de P50 e/ou PPI em esquizofrenia.	Esquizofrenia
<i>NOTCH4</i>, <i>AS3MT</i>, <i>CNNM2</i> e <i>NT5C2</i>	Esquizofrênicos de origem européia.		
<i>MYO5B</i>	Esquizofrênicos de origem chinesa da etnia Han.	Alterações em receptores AMPA, notadamente na reciclagem de glutamato e na neurotransmissão excitatória primária.	Esquizofrenia
Haplótipo A-T-C do SNP tripla rsDAO7-rsDAO8-rsDAO13 Interações intergênicas entre DAO*DISC1, DAO*NRG1 e DAO*RASD2 e interação intragênica de <i>CACNG2</i> para déficits de atenção Interação intragênica de DAO e interação intergênica de <i>DAO</i> e <i>PTK2B</i> para disfunções neurofisiológicas	Esquizofrênicos de origem taiwanesa da etnia Han.	Alterações que envolvem SNPs de DAO são capazes de alterar todos os mecanismos de excitação glutamatérgica.	
O SNP rs11819869 de <i>AMBRA1</i>	Adolescentes saudáveis. Presente em populações esquizofrênicas.	Responsável por vários aspectos de impulsividade por aumento do BOLD no córtex pré-frontal medial.	Esquizofrenia e indivíduos saudáveis
C8orf79 e <i>NR4A2</i>	Esquizofrênicos de origem norte-americana.	Densidade celular e intensidade de coloração diferenciadas localizada na área 9 de Brodmann com sucessiva alteração do DLPFC.	Esquizofrenia
<i>SYN2IIb</i>	Esquizofrênicos.	Alteração na expressão de sinapsina IIb e sucessivos mecanismos moleculares convergentes desregulados em DLPC; existe melhora de quadro com a administração de drogas antipsicóticas.	
Os SNPs rs11780915 e rs13271367 do gene <i>PPP3CC</i> para indivíduos normais do sexo masculino. O SNP diplótipo rs2070586-rs3741775 do gene <i>DAO</i> para indivíduos normais do sexo feminino. Os SNPs rs6459409 e diplótipo rs6459409-rs9476886 do gene <i>DTNBP1</i> para indivíduos normais do sexo masculino. Interação intergênica de SNPs do gene <i>PPP3CC</i> e do gene <i>DAO</i>.	Adultos saudáveis de origem italiana. Transtornos nesses genes por vezes resultam em esquizofrenia.	Fenótipo paranoide na esquizofrenia.	

O SNP rs2067482 do gene para <i>CHRM4</i>	Esquizofrênicos de origem australiana.	Risco de desenvolvimento de esquizofrenia com necessidade de farmacoterapia mais energética por disfunções neurofisiológicas.	Esquizofrenia
O SNP rs6265 do gene para <i>BDNF</i> está associado a sintomas mais graves de esquizofrenia pela PANSS-G	Esquizofrênicos de origem polonesa.	Risco de desenvolvimento precoce de esquizofrenia, bem como comportamento alucinatório; e maior desenvolvimento de sintomas de esquizofrenia.	Esquizofrenia
O SNP rs2069762 para gene <i>IL2</i> . O SNP rs1800629 para o gene <i>TNF</i> . Se esses SNPs forem haplótipos CTA ou GTA, há risco de desenvolvimento de esquizofrenia 4,4 e 5,9 vezes maior, respectivamente	Esquizofrênicos de origem polonesa.	Risco de desenvolvimento do fenótipo paranoide da esquizofrenia.	Esquizofrenia
15 SNPs associados a <i>ADH7</i> , <i>ADH1</i> , <i>ADH1C</i> , <i>ADH1B</i> , <i>ADH1A</i> , <i>ADH6</i> , <i>ADH4</i> e <i>ADH5</i> , genes para <i>ADH</i>	Esquizofrênicos de origem norte-americana com ancestrais africanos.	Risco de desenvolvimento de esquizofrenia.	Esquizofrenia
<i>AKT1</i> <i>DISC1</i> <i>DGCR6</i>	Esquizofrênicos de origem singalesa.	Disfunções imunitárias encontradas em PBMCs e risco de desenvolvimento de esquizofrenia.	Disfunções imunitárias e esquizofrenia
Up-regulation do gene <i>ZNF804A</i> e sucessiva up-regulation dos genes <i>ANKRD1</i> , <i>INHBE</i> , <i>PIK3AP1</i> e <i>DDIT3</i> , dos quais <i>DDIT3</i> está associado à via de sinalização de TGF-β	Esquizofrênicos de origem japonesa.	Disfunções nas vias de sinalização celular e risco de desenvolvimento de esquizofrenia.	Esquizofrenia
Os SNPs rs6928499, rs1535255 e rs2023239 do gene <i>CNR1</i> estão associados à alta prevalência de SMet	Esquizofrênicos de origem belga.	Distúrbios metabólicos associados à esquizofrenia.	SMet e esquizofrenia
Os SNPs rs35753505, rs4733263 e rs6994992 do gene <i>NRG1</i> dos quais o primeiro está associado ao processamento emocional e o terceiro está associado à atenção	Esquizofrênico norte indianos.	Distúrbios emocionais e de atenção associados à esquizofrenia.	Esquizofrenia
Microssatélite 420M9-1395 do gene <i>NRG1</i>			
Os SNPs rs9357271 e rs3923809 do gene <i>BTBD9</i> , expressados em SPI	Esquizofrênicos de origem sul-coreana.	SPI em esquizofrênicos.	Esquizofrenia e SPI
<i>SLC1A1</i> , com íntima associação entre esquizofrenia e TBP (Transtorno BiPolar)	Transtornados esquizoafetivos palauenses.	A transmissão glutamatérgica está envolvida na patologia fisiologia de desordens psíquicas e na íntima relação entre o espectro psiquiátrico da esquizofrenia e o espectro psicológico do TBP.	Esquizofrenia e TBP
<i>DAOA</i> , capaz de ativar DAO, mas também envolvido em mecanismos próprios de propensão à esquizofrenia: sua associação com o gene <i>PSEN2</i> e relações intragênicas do SNP rs2391191	Esquizofrênicos de origem chinesa.	ReHo alterada no córtex bilateral, no putâmen esquerdo e no cíneus esquerdo pelas relações intragênicas do SNP rs2391191 por erros na modulação glutamatérgica.	Esquizofrenia